

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2005 年 8 月 25 日 (25.08.2005)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2005/077912 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 231/56, A61K 31/437, 31/4439, 31/454, 31/496, A61P 9/00, 35/00, C07D 401/12, 471/04

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/001996

(22) 国際出願日: 2005 年 2 月 10 日 (10.02.2005)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2004-035565 2004 年 2 月 12 日 (12.02.2004) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三菱ウェルファーマ株式会社 (MITSUBISHI PHARMA CORPORATION) [JP/JP]; 〒5410046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目 6 番 9 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 竹宮 明広 (TAKEMIYA, Akihiro) [JP/JP]; 〒1038405 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京オフィス内 Tokyo (JP). 中條 雅弘 (NAKAJO, Masahiro) [JP/JP]; 〒1038405 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京オフィス内 Tokyo (JP).

マ株式会社 東京オフィス内 Tokyo (JP). 大島 久栄 (OSHIMA, Hisae) [JP/JP]; 〒1038405 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京オフィス内 Tokyo (JP). 柳 友崇 (YANAGI, Tomotaka) [JP/JP]; 〒1038405 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京オフィス内 Tokyo (JP). 望月 真美 (MOCHIZUKI, Mami) [JP/JP]; 〒1038405 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京オフィス内 Tokyo (JP). 中村 秀男 (NAKAMURA, Hideo) [JP/JP]; 〒1038405 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 東京オフィス内 Tokyo (JP).

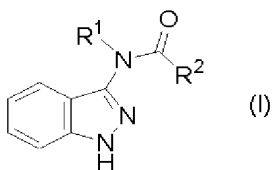
(74) 代理人: 高柳 昌生 (TAKAYANAGI, Masau); 〒1038405 東京都中央区日本橋本町二丁目 2 番 6 号 三菱ウェルファーマ株式会社 知的財産部 Tokyo (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,

[続葉有]

(54) Title: INDAZOLE COMPOUND AND PHARMACEUTICAL USE THEREOF

(54) 発明の名称: インダゾール化合物及びその医薬用途

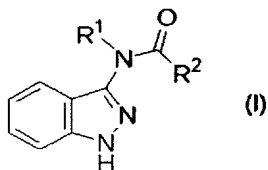


(57) Abstract: Disclosed is a drug for treating cancers which contains, as an active constituent, a substance selected from the group consisting of indazole compounds represented by the general formula (I) below and pharmaceutically acceptable salts, hydrates, water addition products and solvates thereof.

(57) 要約:

本発明は、下記一般式(I)で表わされるインダゾール化合物、医薬上許容しうる塩、水和物、水付加物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む癌治療薬を提供することができる。

【化1】



WO 2005/077912 A1



SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML,  
MR, NE, SN, TD, TG).

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護  
が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA,  
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ,  
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE,  
BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU,  
IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される  
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語  
のガイダンスノート」を参照。

## 明 細 書

### インダゾール化合物及びその医薬用途

### 技術分野

[0001] 本発明は、新規なインダゾール化合物及びそれを有効成分とする医薬に関するものである。

### 背景技術

[0002] 5-フルオロウラシル(5-FU)やシスプラチンなどの従来の癌治療薬は、副作用の発現率が高いことが問題となっていた。そこで、癌細胞に選択的に作用する薬剤の開発が進められており、Imatinib (Glivec(登録商標))や Trastuzumab (Herceptin(登録商標))などが上市されている。これらの薬剤はいずれも癌細胞に特異的に発現する蛋白質をターゲットとした薬剤である。その他の癌治療薬としては、腫瘍の生存や転移に必要な血管の新生を抑制する血管新生阻害薬の開発が現在進められている。血管新生阻害薬は、癌細胞周辺の血管内皮細胞に直接的に作用する一方、癌細胞には間接的に作用することで抗腫瘍効果を示す薬剤である。そのため、既存の薬剤と比較して副作用の軽減や異なる抗腫瘍スペクトルが期待されている。

[0003] 血管新生阻害薬としては、MMP(Matrix metalloproteinase)阻害薬、抗 VEGF(Vascular endothelial growth factor)抗体、VEGF受容体チロシンキナーゼ阻害薬(VEGFR-TK阻害薬)など種々の薬剤の開発が進んでいる。

[0004] NF- $\kappa$ Bは細胞質に存在し、IL-1やTNF- $\alpha$ などの刺激に応答して活性化される転写因子である。NF- $\kappa$ Bの遺伝子産物としては、MMP、IL-8などの血管新生に関わる蛋白質やCyclin D などの細胞増殖に関わる蛋白質などが知られている。また、Bcl-2などを発現して細胞をアポトーシス耐性に導くことも知られている。さらに、癌細胞におけるNF- $\kappa$ Bの恒常的な活性化が報告されており、NF- $\kappa$ Bが癌細胞のアポトーシス耐性や新生血管を介した転移などの性質を支える要因の一つとなっていると考えられている。

[0005] このような性質を有するNF- $\kappa$ Bの活性化を抑制し、その遺伝子産物の産生を阻害することができれば、癌細胞のアポトーシス耐性解除や血管新生の抑制といった効

果が期待でき、癌細胞への直接的作用を併せ持つ新規な血管新生阻害薬を開発することができると考えられる。

[0006] 一方、現在までに多数のインダゾール化合物が合成されている。しかしながら、WO 03035005公報(特許文献1)に記載の化合物は抗腫瘍活性が知られておらず、WO 03097610号公報(特許文献2)及びWO 03028720号公報(特許文献3)に記載の化合物は、プロテインキナーゼ阻害作用を有する化合物である。

特許文献1:国際公開第03/035005号パンフレット

特許文献2:国際公開第03/097610号パンフレット

特許文献3:国際公開第03/028720号パンフレット

### 発明の開示

### 発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の課題は、血管新生阻害作用及び制癌作用を有し、癌治療薬として有用な新規インダゾール化合物を提供することにある。

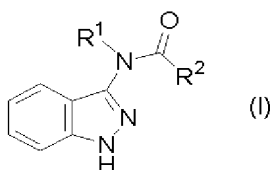
### 課題を解決するための手段

[0008] 本発明者は上記の課題を解決すべく鋭意検討した結果、下記一般式(I)により表されるインダゾール化合物、医薬上許容しうる塩、水和物、水付加物及び溶媒和物がMMP-9産生阻害効果を示し、強力な血管新生阻害作用及び制癌作用を有することを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成されたものである。

[0009] 即ち、本発明の要旨は以下の通りである。

(1) 下記一般式(I)

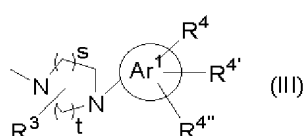
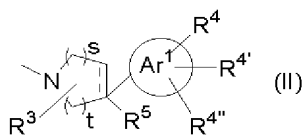
[0010] [化1]



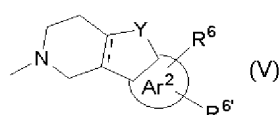
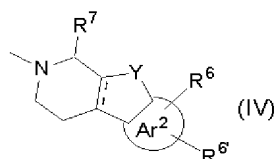
[0011] [式中、R<sup>1</sup>は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環を示す。

[0012]  $R^2$ は、下記一般式(II)から下記一般式(VII)のいずれかを示す。

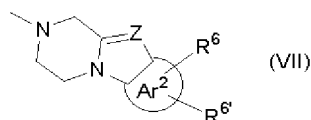
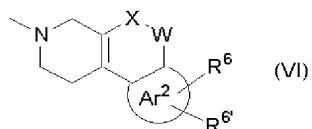
[0013] [化2]



[0014] [化3]



[0015] [化4]



[0016] (一般式(II)中、

[化5]

-----

[0017] は、単結合または二重結合を示す。

一般式(II)および(III)中、sは、1または2の整数を示す。

tは、1または2の整数を示す。

$R^3$ は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。

環 $Ar^1$ はアリールまたは芳香族複素環を示す。

$R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{4''}$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アシル、 $-O(C=O)R^{4a}$  (ここで $R^{4a}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキルを示す)、 $-(C=O)NR^{4a'}$ 、 $R^{4a''}$  (ここで $R^{4a'}$  および $R^{4a''}$ は同一または異なって、水素原子または置換基

を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキル、あるいは、 $R^{4a'}$ と $R^{4a''}$ が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環を形成する)、 $-NH(C=O)R^{4a}$ (ここで $R^{4a}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキルを示す)、 $-SO_2NR^{4a'}R^{4a''}$ (ここで $R^{4a'}$ および $R^{4a''}$ は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキル、あるいは、 $R^{4a'}$ と $R^{4a''}$ が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環を形成する)、 $-NHSO_2R^{4a}$ (ここで $R^{4a}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキルを示す)、アミノ、アルキルアミノ、 $-SR^{4a}$ (ここで $R^{4a}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキルを示す)、 $-SO_2R^{4a}$ (ここで $R^{4a}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキルを示す)、シアノ、置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよい複素環を示す。あるいは、 $R^4$ と $R^{4'}$ が一緒になって $C_{1-3}$ のアルキレンジオキシを形成する。

$R^5$ は、存在しないか、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、 $-(C=O)NR^{5a}R^{5a'}$ (ここで $R^{5a}$ および $R^{5a'}$ は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキルを示す)、 $-NH(C=O)R^{5a''}$ (ここで $R^{5a''}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキルを示す)、アミノ、アルキルアミノ、 $-SR^{5a}$ (ここで $R^{5a}$ は水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキルを示す)またはシアノを示す。

一般式(IV)または(V)中、

[化6]

-----

[0018] は、単結合または二重結合を示す。

Yは、カルボニル、 $NR^{10}$ 、酸素原子または硫黄原子を示す。ここで $R^{10}$ は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、アシル、アルコキシカルボニルまたは $-SO_2R^{10a}$ (ここで $R^{10a}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルを示す)を示す。

環 $Ar^2$ はフェニルまたは芳香族複素環を示す。

$R^6$ および $R^{6'}$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいア

ルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アシル、 $-O(C=O)R^{6a}$  (ここで $R^{6a}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキルを示す)、 $-(C=O)NR^{6a'}, R^{6a''}$  (ここで $R^{6a'}$  および $R^{6a''}$ は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキル、あるいは、 $R^{6a'}$ と $R^{6a''}$ が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環を形成する)、 $-NH(C=O)R^{6a}$  (ここで $R^{6a}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキルを示す)、 $-SO_2NR^{6a'}, R^{6a''}$  (ここで $R^{6a'}$  および $R^{6a''}$ は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキル、あるいは、 $R^{6a'}$ と $R^{6a''}$ が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環を形成する)、 $-NH(SO_2)R^{6a}$  (ここで $R^{6a}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキルを示す)、アミノ、アルキルアミノ、 $-SR^{6a}$  (ここで $R^{6a}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキルを示す)、シアノ、置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよい複素環を示す。あるいは、 $R^4$ と $R^{4'}$ が一緒になって $C_{1-3}$ のアルキレンジオキシンを形成する。

$R^7$ は水素原子または置換基を有していてもよいアルキルを示す。

一般式(VI)中、XおよびWは、 $C(=O)$ およびO、 $C(=O)$ および $NR^{11}$ 、または、 $NR^{11}$ および $C(=O)$ のいずれかを示す。ここで $R^{11}$ は、水素原子または置換基を有していてもよいアルキルを示す。

環 $Ar^2$ はフェニルまたは芳香族複素環を示す。

$R^6$ および $R^{6'}$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アシル、 $-O(C=O)R^{6a}$  (ここで $R^{6a}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキルを示す)、 $-(C=O)NR^{6a'}, R^{6a''}$  (ここで $R^{6a'}$  および $R^{6a''}$ は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキル、あるいは、 $R^{6a'}$ と $R^{6a''}$ が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環を形成する)、 $-NH(C=O)R^{6a}$  (ここで $R^{6a}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキルを示す)、 $-SO_2NR^{6a'}, R^{6a''}$  (ここで $R^{6a'}$  および $R^{6a''}$ は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキル、あるいは、 $R^{6a'}$ と $R^{6a''}$ が一緒になって置換基を有していてもよい5

ないし7員の非芳香族複素環を形成する)、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{6a}$  (ここで $\text{R}^{6a}$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ のアルキルを示す)、アミノ、アルキルアミノ、 $-\text{SR}^{6a}$  (ここで $\text{R}^{6a}$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ のアルキルを示す)、シアノ、置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよい複素環を示す。あるいは、 $\text{R}^4$ と $\text{R}^{4'}$ が一緒になって $\text{C}_{1-3}$ のアルキレンジオキシンを形成する。

一般式(VII)中、Zは炭素原子または窒素原子を示す。

環 $\text{Ar}^2$ はフェニルまたは芳香族複素環を示す。

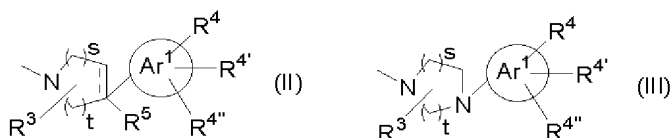
$\text{R}^6$ および $\text{R}^{6'}$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アシル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{6a}$  (ここで $\text{R}^{6a}$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ のアルキルを示す)、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{6a'}\text{R}^{6a''}$  (ここで $\text{R}^{6a'}$ および $\text{R}^{6a''}$ は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル、あるいは、 $\text{R}^{6a'}$ と $\text{R}^{6a''}$ が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環を形成する)、 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{6a}$  (ここで $\text{R}^{6a}$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ のアルキルを示す)、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{6a'}\text{R}^{6a''}$  (ここで $\text{R}^{6a'}$ および $\text{R}^{6a''}$ は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ のアルキル、あるいは、 $\text{R}^{6a'}$ と $\text{R}^{6a''}$ が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環を形成する)、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{6a}$  (ここで $\text{R}^{6a}$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ のアルキルを示す)、アミノ、アルキルアミノ、 $-\text{SR}^{6a}$  (ここで $\text{R}^{6a}$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ のアルキルを示す)、シアノ、置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよい複素環を示す。あるいは、 $\text{R}^4$ と $\text{R}^{4'}$ が一緒になって $\text{C}_{1-3}$ のアルキレンジオキシンを形成する。)]

により表されるインダゾール化合物、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物および溶媒和物。

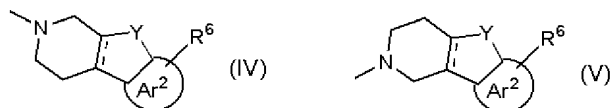
(2) 上記式(I)中、 $\text{R}^2$ は、下記式(II)から下記式(V)のいずれかを示す。



[0019] [化7]



[0020] [化8]



[0021] (一般式(II)中、

[化9]

-----

[0022] は、単結合または二重結合を示す。

一般式(II)および(III)中、sは、1または2の整数を示す。

tは、0から2の整数を示す。

R<sup>3</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシまたはアルコキシを示す。

環Ar<sup>1</sup>はフェニルまたは芳香族複素環を示す。

R<sup>4</sup>、R<sup>4'</sup>、R<sup>4''</sup>は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、スルホンアミド、メルカプト、スルフィニル、スルホニル、アミノまたはアルキルアミノを示す。

R<sup>5</sup>は、存在しないか、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、スルファニルまたはシアノを示す。

一般式(IV)および(V)中、

[化10]

-----

[0023] は、単結合または二重結合を示す。

Yは、カルボニル、NR<sup>10</sup>、酸素原子または硫黄原子を示す。ここでR<sup>10</sup>は、水素原子

、置換基を有していてもよいアルキル、アシル、アルコキシカルボニルまたはスルホニルを示す。

環 $\text{Ar}^2$ はフェニルまたは芳香族複素環を示す。

$\text{R}^6$ は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、シアノ、ヒドロキシまたはアルコキシを示す。)

により表される上記(1)に記載のインダゾール化合物、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物および溶媒和物。

(3) 上記式(I)中、 $\text{R}^1$ は水素原子または置換基を有していてもよいアルキルを示し、上記式(II)および(III)中、 $s$ は1の整数を示し、

$t$ は2の整数を示し、

$\text{R}^3$ は水素原子を示し、

環 $\text{Ar}^1$ はフェニルまたはチオフェンを示し、

$\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{4'}$ 、 $\text{R}^{4''}$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、 $-\text{SR}^{4a}$ (ここで $\text{R}^{4a}$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ のアルキルを示す)またはシアノを示し、

$\text{R}^5$ はヒドロキシまたはシアノを示し、

上記式(IV)および(V)中、 $\text{Y}$ は $\text{NR}^{10}$ を示し、

$\text{R}^{10}$ は、水素原子または置換基を有していてもよいアルキルを示し、

環 $\text{Ar}^2$ はフェニルを示し、

$\text{R}^6$ および $\text{R}^{6'}$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、ヒドロキシまたはアルコキシを示し、

上記式(VI)中、 $\text{X}$ および $\text{W}$ は、 $\text{C}(=\text{O})$ および $\text{O}$ 、 $\text{C}(=\text{O})$ および $\text{NR}^{11}$ 、または、 $\text{NR}^{11}$ および $\text{C}(=\text{O})$ のいずれかを示し、

ここで $\text{R}^{11}$ は、水素原子を示し、

環 $\text{Ar}^2$ はフェニルを示し、

$\text{R}^6$ および $\text{R}^{6'}$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキルを示し、

上記式(VII)中、環 $\text{Ar}^2$ はフェニルを示し、

$R^6$ および $R^{6'}$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキルを示す上記(1)に記載のインダゾール化合物、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物および溶媒和物。

(4) 上記式(I)中、 $R^1$ は水素原子を示し、  
上記式(II)および(III)中、 $s$ は1の整数を示し、  
 $t$ は2の整数を示し、

$R^3$ は水素原子を示し、

環 $Ar^1$ はフェニルを示し、

$R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{4''}$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキルを示し、

$R^5$ はヒドロキシまたはシアノを示し、

上記式(IV)中、 $Y$ は $NR^{10}$ を示し、

$R^{10}$ は、水素原子またはメチルを示す上記(1)または(3)に記載のインダゾール化合物、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物および溶媒和物。

(5) 上記式(I)中、 $R^1$ は水素原子を示し、

上記式(II)中、 $s$ は1の整数を示し、

$t$ は2の整数を示し、

$R^3$ は水素原子を示し、

環 $Ar^1$ はフェニルを示し、

$R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{4''}$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキルを示し、

$R^5$ はヒドロキシを示す上記(1)から(4)のいずれかに記載のインダゾール化合物、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物および溶媒和物。

(6)

(1) 4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジincarボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(3) 4-ヒドロキシ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペリジincarボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

- (4) 4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (6) 4-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (9) 4-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (10) 4-ヒドロキシ-4-[4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (12) 4-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (15) 4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (20) 4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (21) 4-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (22) 4-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (23) 4-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (24) 4-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (27) 4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (28) 4-ヒドロキシ-4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (29) 4-(3-シアノフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

- (30) 4-ヒドロキシ-4-[3-(メチルチオ)フェニル]-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (31) 4-(3-エチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (33) 4-(2,5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (34) 4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (35) 4-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (36) 4-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (40) 4-シアノ-4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (42) 4-シアノ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (43) 4-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (44) 4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-シアノ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (46) 4-(5-ブromo-2-チエニル)-4-シアノ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (47) 4-シアノ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (48) 4-(4-ブromo-2-クロロフェニル)-4-シアノ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (49) 4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

- (50) 4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (52) 4-(2-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (53) 4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (55) 4-(3-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (56) 4-(2,3-ジフルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (58) 4-(5-クロロ-2-チエニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (59) 4-(3-メチル-2-チエニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (60) 4-(2-チエニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (61) 4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (62) 4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (63) 4-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (64) 1,3,4,9-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (65) 9-メチル-1,3,4,9-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (66) 9-(2-メトキシエチル)-1,3,4,9-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

- (69) 6-(トリフルオロメチル)-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (70) 6-フルオロ-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (71) 7-フルオロ-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (72) 6-クロロ-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (73) 6-メトキシ-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (74) 6-ヒドロキシ-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (75) 7-クロロ-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (76) 7-(トリフルオロメチル)-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (77) 5-フルオロ-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (78) 5-クロロ-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (79) 8-メチル-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (80) 3,4-ジヒドロ[1]ベンゾチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (81) 6-メチル-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (82) 7-クロロ-6-フルオロ-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

- (83) 7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (93) 4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (94) 4-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (95) 4-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (97) 4-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (98) 4-(3,4-ジクロロフェニル)-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (99) 4-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (100) 4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (103) 5-オキソ-1,5-ジヒドロ-2H-クロメノ[3,4-c]ピリジン-3-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (104) 5-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロベンゾ[c]-2,7-ナフチリジン-3-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (105) 3,4-ジヒドロピラジノ[1,2-a]ベンズイミダゾール-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (106) 3,4-ジヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (108) 1-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (109) 6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロベンゾ[c]-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド



(112) 4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(116) 4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(117) 4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-メチルピペラジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(123) 4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-フルオロピペリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(130) 4-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジincarボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(131) 4-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジincarボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(132) 4-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジincarボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(134) 4-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジincarボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(135) 4-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジincarボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(136) 4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジincarボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(138) 4-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジincarボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(139) 4-(2,5-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジincarボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(140) 4-ヒドロキシ-4-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペリジincarボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(141) 4-ヒドロキシ-4-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペリジincarボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(142) 4-(3,4-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(143) 4-(3,5-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(144) 4-(2,3-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

から選ばれる上記(1)に記載のインダゾール化合物、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物および溶媒和物。

(7) 上記(1)に記載の4-ヒドロキシ-4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミドまたはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物および溶媒和物。

(8) 上記(1)に記載の4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミドまたはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物および溶媒和物。

(9) 上記(1)に記載の4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミドまたはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物および溶媒和物。

(10) 上記(1)に記載の1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミドまたはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物および溶媒和物。

(11) 上記(1)に記載の4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミドまたはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物および溶媒和物。

(12) 上記(1)から(11)に記載のインダゾール化合物、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物および溶媒和物を含有することを特徴とする癌の予防および／または治療剤。

## 発明の効果

[0024] 本発明は、上記一般式(I)で表わされるインダゾール化合物、医薬上許容しうる塩

、水和物、水付加物及び溶媒和物からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む癌治療薬を提供することができる。

### 発明を実施するための最良の形態

[0025] 以下、本発明を詳細に説明する。

[0026] 本発明の上記一般式(I)で表される各置換基を以下に定義する。

[0027]  $R^1$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、 $(C_{2-6})$ アルケニル、 $(C_{2-6})$ アルキニル、 $(C_{1-6})$ アルコキシ、 $(C_{2-6})$ アルケニルオキシ、 $(C_{2-6})$ アルキニルオキシ、 $(C_{1-6})$ アルキルチオ、 $(C_{1-6})$ アルキルスルホニル、 $(C_{1-6})$ アルキルアミノ、ジ $[(C_{1-6})$ アルキル]アミノ、 $(C_{1-6})$ アルコキシカルボニル、 $N-(C_{1-6})$ アルキルカルバモイル、 $N, N$ -ジ $[(C_{1-6})$ アルキル]カルバモイル、 $(C_{2-6})$ アルカノイル、 $(C_{2-6})$ アルカノイルオキシ、 $(C_{2-6})$ アルカノイルアミノ、 $N-(C_{1-6})$ アルキル- $(C_{2-6})$ アルカノイルアミノ、 $(C_{3-6})$ アルケノイルアミノ、 $N-(C_{1-6})$ アルキル- $(C_{3-6})$ アルケノイルアミノ、 $(C_{3-6})$ アルキノイルアミノ、 $N-(C_{1-6})$ アルキル- $(C_{3-6})$ アルキノイルアミノ、 $N-(C_{1-6})$ アルキルスルファモイル、 $N, N$ -ジ $[(C_{1-6})$ アルキル]スルファモイル、 $(C_{1-6})$ アルカンスルホニルアミノ、 $N-(C_{1-6})$ アルキル- $(C_{1-6})$ アルカンスルホニルアミノなどが挙げられる。

[0028]  $R^1$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「アルキル」としては、例えば、 $C_{1-6}$ のアルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロペンチル、シクロヘキシル等)が挙げられ、特に $C_{1-3}$ のアルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)が好ましい。該「アルキル」は、例えば、上記置換基を、置換可能な位置に1個ないし5個、好ましくは1個ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一又は異なってもよい。例えば、1個ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキル(例、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル等)が挙げられる。

[0029]  $R^1$ で示される「置換基を有していてもよいフェニル」の「置換基」としては、例えば、前記 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」と同様のものが

挙げられる。

- [0030]  $R^1$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族複素環」の「置換基」としては、例えば、前記 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」と同様のものが挙げられる。
- [0031]  $R^1$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族複素環」の「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5ないし6員の芳香族複素環(例、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、チアゾール、オキサゾール等)、あるいは炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む芳香族縮合複素環(例、ベンゾチオフェン、インドール、キナゾリン等)が挙げられる。
- [0032]  $R^3$ で示される「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。
- [0033]  $R^3$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」としては、例えば、前記 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」と同様のものが挙げられる。
- [0034]  $R^3$ で示される「アルコキシ」としては、例えば、総炭素数が1から6のアルコキシ、すなわち、 $-OR^{3b}$ が挙げられる。ここで、 $R^{3b}$ としては $C_{1-6}$ のアルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等)が挙げられる。アルコキシとしては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、第3級ブトキシなどが挙げられる。
- [0035]  $R^3$ で示される「アルコキシカルボニル」としては、例えば、総炭素数が1から7のアルコキシカルボニル、すなわち、 $-(C=O)OR^{3a}$ が挙げられる。ここで、 $R^{3a}$ としては $C_{1-6}$ のアルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル等)が挙げられる。アルコキシカルボニルとしては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、第3級ブトキシカルボニルなどが挙げられる。
- [0036]  $Ar^1$ で示される「アリール」としては、単環又は縮合環が挙げられ、例えば、フェニル

、1-ナフチル、2-ナフチル等が挙げられ、好ましくはフェニルが挙げられる。

[0037]  $\text{Ar}^1$ で示される「芳香族複素環」としては、例えば、前記 $\text{R}^1$ で示される「置換基を有していてもよい芳香族複素環」の「芳香族複素環」と同様のものが挙げられる。特に、チオフェンが好ましい。

[0038]  $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{4'}$ 、 $\text{R}^{4''}$ で示される「ハロゲン原子」としては、例えば、前記 $\text{R}^3$ で示される「ハロゲン原子」と同様のものが挙げられる。特に、フッ素、塩素、臭素が好ましい。

[0039]  $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{4'}$ 、 $\text{R}^{4''}$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」としては、例えば、前記 $\text{R}^1$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」と同様のものが挙げられる。特に、メチル、エチル、トリフルオロメチルが好ましい。

[0040]  $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{4'}$ 、 $\text{R}^{4''}$ で示される「置換基を有していてもよいアルケニル」の「置換基」としては、例えば、前記 $\text{R}^1$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」と同様のものが挙げられる。

[0041]  $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{4'}$ 、 $\text{R}^{4''}$ で示される「置換基を有していてもよいアルケニル」の「アルケニル」としては、例えば、 $\text{C}_{2-6}$ のアルケニル(例、ビニル、イソプロペニル、アリル、ブト-2-エニル等)が挙げられる。

[0042]  $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{4'}$ 、 $\text{R}^{4''}$ で示される「置換基を有していてもよいアルキニル」の「置換基」としては、例えば、前記 $\text{R}^1$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」と同様のものが挙げられる。

[0043]  $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{4'}$ 、 $\text{R}^{4''}$ で示される「置換基を有していてもよいアルキニル」の「アルキニル」としては、例えば、 $\text{C}_{2-6}$ のアルキニル(例、エチニル、2-プロピニル、ブト-2-イニル等)が挙げられる。

[0044]  $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{4'}$ 、 $\text{R}^{4''}$ で示される「アルコキシ」としては、例えば、前記 $\text{R}^3$ で示される「アルコキシ」と同様のものが挙げられる。特に、メトキシ、トリフルオロメトキシが好ましい。

[0045]  $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{4'}$ 、 $\text{R}^{4''}$ で示される「アルコキシカルボニル」としては、例えば、前記 $\text{R}^3$ で示される「アルコキシカルボニル」と同様のものが挙げられる。

[0046]  $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{4'}$ 、 $\text{R}^{4''}$ で示される「アシル」としては、例えば、総炭素数が1から6のアシル、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、2-メチルプロピオニル、ブチリル等が挙

げられる。

- [0047]  $R^{4a}$ 、 $R^{4a'}$ 、 $R^{4a''}$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」としては、例えば、前記 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」と同様のものが挙げられる。
- [0048]  $-(C=O)NR^{4a'}R^{4a''}$ 、あるいは $-SO_2NR^{4a'}R^{4a''}$ 中の $NR^{4a'}R^{4a''}$ で示される「置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環」の「置換基」としては、例えば、前記 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」と同様のものが挙げられる。
- [0049]  $-(C=O)NR^{4a'}R^{4a''}$ 、あるいは $-SO_2NR^{4a'}R^{4a''}$ 中の $NR^{4a'}R^{4a''}$ で示される「置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環」の「置換基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1個ないし3個含む5ないし7員の非芳香族複素環（例、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、チオモルホリン等）が挙げられる。
- [0050]  $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{4''}$ で示される「アルキルアミノ」としては、例えば、総炭素数が1から6のアルキルアミノ、すなわち、 $-NR^{4b}R^{4b'}$ が挙げられる。ここで、 $R^{4b}$ は、水素、 $C_{1-6}$ のアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）が挙げられる。 $R^{4b'}$ としては、 $C_{1-6}$ のアルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル等）が挙げられる。アルキルアミノとしては、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、N-メチル-N-エチルアミノなどが挙げられる。特に、ジメチルアミノが挙げられる。
- [0051]  $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{4''}$ で示される「置換基を有していてもよいフェニル」の「置換基」としては、例えば、前記 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」と同様のものが挙げられる。
- [0052]  $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{4''}$ で示される「置換基を有していてもよい複素環」の「置換基」としては、例えば、前記 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」と同様のものが挙げられる。

- [0053]  $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{4''}$ で示される「置換基を有していてもよい複素環」の「複素環」としては、例えば、炭素原子以外に、窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1ないし4個含んでいてもよい5ないし7員芳香族複素環又は非芳香族複素環が挙げられ、具体的にはピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ホモピペラジン、チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、チアゾール、オキサゾール等が挙げられ、好ましくはピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリンが挙げられる。該「複素環」は、例えば上記置換基を、置換可能な位置に1ないし3個有していてもよく、置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一または異なってもよい。
- [0054]  $R^5$ で示される「ハロゲン原子」としては、例えば、前記 $R^3$ で示される「ハロゲン原子」と同様のものが挙げられる。特にフッ素が好ましい。
- [0055]  $R^5$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」としては、例えば、前記 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」と同様のものが挙げられる。特にメキシメチルが好ましい。
- [0056]  $R^5$ で示される「アルコキシ」としては、例えば、前記 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{4''}$ で示される「アルコキシ」と同様のものが挙げられる。特にメキシが好ましい。
- [0057]  $R^5$ で示される「アルコキシカルボニル」としては、例えば、前記 $R^3$ で示される「アルコキシカルボニル」と同様のものが挙げられる。
- [0058]  $R^5$ で示される「アシル」としては、例えば、前記 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{4''}$ で示される「アシル」と同様のものが挙げられる。
- [0059]  $R^{5a}$ 、 $R^{5a'}$ 、 $R^{5a''}$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又はとして、例えば、前記 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」と同様のものが挙げられる。
- [0060]  $R^5$ で示される「アルキルアミノ」としては、例えば、前記 $R^3$ で示される「アルキルアミノ」と同様のものが挙げられる。
- [0061]  $R^6$ 、 $R^{6'}$ で示される「ハロゲン原子」としては、例えば、前記 $R^3$ で示される「ハロゲン原子」と同様のものが挙げられる。特にフッ素、塩素が好ましい。
- [0062]  $R^6$ 、 $R^{6'}$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキ

ル」としては、例えば、前記 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」と同様のものが挙げられる。特にトリフルオロメチルが挙げられる。

[0063]  $R^6$ 、 $R^{6'}$ で示される「置換基を有していてもよいアルケニル」の「置換基」としては、例えば、前記 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」と同様のものが挙げられる。

[0064]  $R^6$ 、 $R^{6'}$ で示される「置換基を有していてもよいアルケニル」の「アルケニル」としては、例えば、前記 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{4''}$ で示される「置換基を有していてもよいアルケニル」の「アルケニル」と同様のものが挙げられる。

[0065]  $R^6$ 、 $R^{6'}$ で示される「置換基を有していてもよいアルキニル」の「置換基」としては、例えば、前記 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」と同様のものが挙げられる。

[0066]  $R^6$ 、 $R^{6'}$ で示される「置換基を有していてもよいアルキニル」の「アルキニル」としては、例えば、前記 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{4''}$ で示される「置換基を有していてもよいアルキニル」の「アルキニル」と同様のものが挙げられる。

[0067]  $R^6$ 、 $R^{6'}$ で示される「アルコキシ」としては、例えば、前記 $R^3$ で示される「アルコキシ」と同様のものが挙げられる。

[0068]  $R^6$ 、 $R^{6'}$ で示される「アルコキシカルボニル」としては、例えば、前記 $R^3$ で示される「アルコキシカルボニル」と同様のものが挙げられる。

[0069]  $R^6$ 、 $R^{6'}$ で示される「アシル」としては、例えば、前記 $R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{4''}$ で示される「アシル」と同様のものが挙げられる。

[0070]  $R^{6a}$ 、 $R^{6a'}$ 、 $R^{6a''}$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」としては、例えば、前記 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」と同様のものが挙げられる。特に、メチル、エチルが挙げられる。

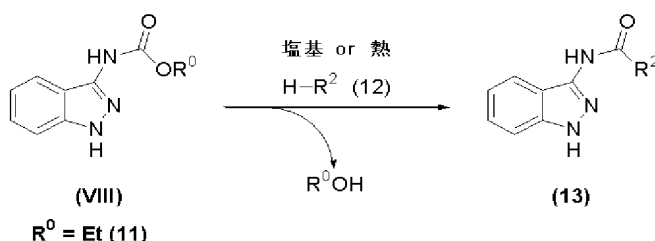
[0071]  $-(C=O)NR^{6a'}R^{6a''}$ 、あるいは $-SO_2NR^{6a'}R^{6a''}$ 中の $NR^{6a'}R^{6a''}$ で示される「置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環」の「置換基」としては、例えば、前記 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」と同様のものが



挙げられる。

- [0072]  $-(C=O)NR^{6a}, R^{6a'}$ 、あるいは $-SO_2NR^{6a}, R^{6a'}$ 中の $NR^{6a}, R^{6a'}$ で示される「置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環」の「非芳香族複素環」としては、例えば、前記 $-(C=O)NR^{4a}, R^{4a'}$ 、あるいは $-SO_2NR^{4a}, R^{4a'}$ 中の $NR^{4a}, R^{4a'}$ で示される「置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環」の「非芳香族複素環」と同様のものが挙げられる。
- [0073]  $R^6, R^{6'}$ で示される「アルキルアミノ」としては、例えば、前記 $R^4, R^{4'}, R^{4''}$ で示される「アルキルアミノ」と同様のものが挙げられる。
- [0074]  $R^6, R^{6'}$ で示される「置換基を有していてもよいフェニル」の「置換基」としては、例えば、前記 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」と同様のものが挙げられる。
- [0075]  $R^6, R^{6'}$ で示される「置換基を有していてもよい複素環」の「置換基」または「複素環」としては、例えば、前記 $R^4, R^{4'}, R^{4''}$ で示される「置換基を有していてもよい複素環」の「置換基」または「複素環」と同様のものが挙げられる。
- [0076]  $R^7$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」としては、例えば、前記 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」と同様のものが挙げられる。特にジメチルアミノメチルが好ましい。
- [0077]  $R^{10}$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」としては、例えば、前記 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」と同様のものが挙げられる。特にメチル、2-メトキシエチルが挙げられる。
- [0078]  $R^{10}$ で示される「アシル」としては、例えば、前記 $R^4, R^{4'}, R^{4''}$ で示される「アシル」と同様のものが挙げられる。
- [0079]  $R^{10}$ で示される「アルコキシカルボニル」としては、例えば、前記 $R^3$ で示される「アルコキシカルボニル」と同様のものが挙げられる。
- [0080]  $R^{10a}$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」としては、例えば、前記 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」と同様のものが挙げられる。

- [0081]  $R^{10a}$ で示される「置換基を有していてもよいフェニル」の「置換基」としては、例えば、前記 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」と同様のものが挙げられる。
- [0082]  $Ar^2$ で示される「芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子及び酸素原子から選ばれる1又は2種のヘテロ原子を1個ないし4個含む5ないし6員の芳香族複素環(例、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、チアゾール、オキサゾール等)が挙げられる。
- [0083]  $R^{11}$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」としては、例えば、前記 $R^1$ で示される「置換基を有していてもよいアルキル」の「置換基」又は「アルキル」と同様のものが挙げられる。
- [0084] 一般式(I)の化合物における医薬上許容しうる塩としては無機酸又は有機酸との酸付加塩が挙げられる。
- [0085] 一般式(I)の化合物における医薬上許容しうる塩は、水付加物、水和物及び溶媒和物として存在することもあるので、これらの水付加物、水和物及び溶媒和物もまた本発明に包含される。
- [0086] 一般式(I)の化合物における光学活性体もまた本発明に包含される。
- [0087] 一般式(I)に含まれる本発明化合物は次の方法によって合成することができる。
- [0088] [化11]



- [0089] 一般式(VIII)の化合物と、式(12)の化合物を塩基存在下、適当な溶媒中で加熱することにより、式(13)の化合物を得ることができる。あるいは、塩基が存在しない場合、反応温度を高くすることにより熱的に反応が進行し、化合物(13)を得ることができる。ここで、式(13)の化合物はアミン類またはその塩である。
- [0090] 一般式(VIII)中の $R^0$ は、脱離基として適当と思われる官能基であれば反応が進行すると考えられ、 $R^0$ は、例えば、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキル(例えば

、メチル、エチル、プロピル等)または置換基を有していてもよいフェニル(例えば、フェニル、p-ニトロフェニル等)が挙げられる。特に、 $R^0$ がエチルである、式(11)の化合物(1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル)(Tetrahedron, 1976, 32(4), 493. に記載の方法で合成)、もしくは一般式(VIII)において、 $R^0$ がメチルである化合物が好ましい。

[0091] 上記の塩基としては、反応を促進させるための物質であれば特に限定はなく、第三級アミン、カリウム-tert-ブトキシド等の金属アルコキシド、ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセンなどのアミジンなどのグアニジン、水素化ナトリウムなどの金属水素化物、フッ化カリウムなどの金属フッ化物もしくは金属フッ化物を担持させた固体などを挙げることができる。特に、ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセン(DBU)、フッ化カリウム-アルミナ担持体が好ましい。

[0092] 添加剤の量は化合物に対して通常0.1〜30当量であり、好適には0.1〜10当量である。

[0093] 反応に使用される溶媒は本反応を阻害しない限り限定はないが、好適には、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、1,4-ジオキサン、N,N-ジメチルホルムアミド等を挙げることができる。

本反応の反応温度は通常60℃〜200℃であり、好適には80℃〜150℃である。

[0094] 反応時間は、温度又は溶媒の種類によって異なるが、通常30分間及至8時間である。

[0095] 一般式(VIII)の化合物のピラゾールの窒素を一般的な保護基で保護した化合物においても、同様に反応が進行し、対応する式(13)の保護体を得られ、その後の脱保護により式(13)の化合物を得ることもできる。

また、式(13)の化合物のピラゾールに保護基を一般的方法により導入した後、一般式(I)の $R^1$ の部分を経験的方法により導入し、脱保護を行うことで、一般式(I)の $R^1$ が水素原子以外の化合物を得ることができる。

[0096] 上記反応終了後、各反応の目的物は、常法に従って反応混合物から採取することができる。例えば、反応混合物を濃縮、又、固形物が存在する場合は適宜ろ過により固形物を除去した後、メタノール、テトラヒドロフラン等の水と混和する溶媒を加えて

希釈し、この液を酸性または中性の水中に加え晶析することで目的物が得られる。また、目的物が晶析しない場合は、酢酸エチルやクロロホルムのような水と混和しない有機溶媒で洗浄、目的物を含む有機層を分離し無水硫酸マグネシウム等で乾燥後、溶剤を留去することで得られる。

得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、最沈殿、溶媒による洗浄、又はクロマトグラフィー等によって更に精製することができる。

[0097] 上記方法にて得られる一般式(I)の化合物、またはその医薬上許容しうる塩、水付加物、水和物及び溶媒和物は強力な血管新生阻害作用及び制癌作用を有し、癌予防及び／又は治療薬として有用である。

[0098] 投与量は年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、薬物の組合せ、患者のその時に治療を行っている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。本発明化合物、その光学異性体またはその医薬上許容しうる塩は、低毒性で安全に使用することができる。その投与量は患者の年齢、健康状態、体重などの条件、同時に投与される医薬がある場合にはその種類や投与頻度などの条件、あるいは所望の効果の性質等により適宜決定することができる。一般的には、有効成分の1日投与量は0.5〜300mg/kg体重、通常1〜30mg/kg体重であり、一日あたり1回あるいはそれ以上投与することができる。

[0099] また、本発明の化合物を医薬として用いる場合には、上記の有効成分と1種又は2種以上の製剤用添加物とを含む医薬組成物を調製して投与することが好ましい。

[0100] 経口投与に適した医薬組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、粉剤、液剤、エリキシル剤等を挙げることができ、非経口投与に適した医薬組成物としては、例えば、液剤あるいは懸濁化剤等の殺菌した液状の形態の医薬組成物を例示することができる。

[0101] 医薬組成物の調製に用いられる製剤用添加物の種類は特に制限されず、種々医薬組成物の形態に応じて適宜の製剤用添加物を選択することが可能である。製剤用添加物は固体又は液体のいずれであってもよく、例えば固体担体や液状担体などを用いることができる。

[0102] 固体担体の例としては通常のゼラチンタイプのカプセルを用いることができる。また

、例えば、有効成分を1種又は2種以上の製剤用添加物とともに、あるいは製剤用添加物を用いずに錠剤化することができ、あるいは粉末として調製して包装することができる。これらのカプセル、錠剤、粉末は、一般的には製剤の全重量に対して5〜95重量%、好ましくは5〜90重量%の有効成分を含むことができ、投与単位形態は5〜500mg、好ましくは25〜250mgの有効成分を含有するのがよい。液状担体としては水、あるいは石油、ピーナツ油、大豆油、ミネラル油、ゴマ油等の動植物起源の油又は合成の油が用いられる。

- [0103] また、一般に生理食塩水、デキストロールあるいは類似のショ糖溶液、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等のグリコール類が液状担体として好ましく、特に生理食塩水を用いた注射液の場合には通常0.5〜20%、好ましくは1〜10%重量の有効成分を含むように調製することができる。

### 実施例

- [0104] 以下、本発明を原料合成例、実施例及び薬理実験例によりさらに具体的に説明するが、本発明は、これらの記載に限定されるものではない。

#### [原料合成例1]

1,3,4,9-テトラヒドロ-1H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(J. Med. Chem., 45, 11, 2002, 2197-2206.に記載の方法で合成、800mg)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解し、水素化ナトリウム(60wt% in oil, 130mg)を加え室温下15分間攪拌した。その後、2-クロロエチル-メチルエーテル(Aldrich社、322  $\mu$ l)を加え、70°Cで2時間加熱攪拌した。反応液を冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチルに溶解し、4N塩酸-酢酸エチル溶液を加え、室温下で2時間攪拌した。析出した固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄、乾燥させて、9-(2-メキシエチル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- $\beta$ -カルボリン塩酸塩(662mg、収率84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.88-2.97(2H, m), 3.19(3H, s), 3.34-3.42(2H, m), 3.52-3.59(2H, m), 4.20-4.48(4H, m), 7.00-7.21(2H, m), 7.44-7.52(2H, m), 9.78(2H, brs).

#### [原料合成例2]

1,3,4,9-テトラヒドロ-1H- $\beta$ -カルボリン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(J. Med. Chem., 45, 11, 2002, 2197-2206.に記載の方法で合成、800mg)及びN-(2-クロロエチル)-モルホリン塩酸塩(Aldrich社、659mg)より、溶媒にジメチルホルムアミドを用い、原料合成例1と同様の操作を行い、9-(2-モルホリン-4-イルエチル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- $\beta$ -カルボリン二塩酸塩(377mg、収率36%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.90-3.57(10H, m), 3.78-4.08(4H, m), 4.52(2H, s), 4.60-4.74(2H, m), 7.06-7.27(2H, m), 7.51(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.68(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ) 9.86(2H, brs), 12.09(1H, brs).

#### [原料合成例3]

6-フルオロインドール(Aldrich社、1.00g)及びN,N-ジメチルニトロエチレン(LANCASTER社、859mg)をトリフルオロ酢酸(7.4ml)に溶解し、室温で1時間攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、析出した固体をろ取り、水洗後、乾燥し、6-フルオロ-3-[(E)-2-ニトロビニル]-1H-インドール(1.48g、収率97%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7.08(1H, ddd,  $J=9.4\text{Hz}$ , 8.6Hz, 2.4Hz), 7.33(1H, dd,  $J=9.4\text{Hz}$ , 2.4Hz), 8.01(1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ , 5.5Hz), 8.04(1H, d,  $J=13.3\text{Hz}$ ), 8.25(1H, s), 8.39(1H, d,  $J=13.3\text{Hz}$ ), 12.16(1H, brs).

水素化アルミニウムリチウム(1.36g)をテトロヒドロフラン(72ml)に懸濁し、6-フルオロ-3-[(E)-2-ニトロビニル]-1H-インドール(1.48g)をテトラヒドロフラン(20ml)に溶解し氷冷下滴下した後、60°Cで1時間攪拌した。氷冷下、過剰の水素化アルミニウムリチウムを氷水で分解した後、酢酸エチルを加え、セライト(登録商標)膜ろ過した。ろ液に1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、pHを11以上とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、褐色油状物を得た。この油状物をアミンコーティングシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-酢酸エチル-メタノール(10:1))で精製することにより、6-フルオロトリプタミン(1.24g、収率97%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.18 (2H, brs), 2.69–2.76 (2H, m), 2.76–2.83 (2H, m), 6.82 (1H, ddd,  $J=10.2\text{Hz}$ ,  $8.6\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, dd,  $J=10.2\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 7.12 (1H, d,  $J=1.3\text{Hz}$ ), 7.49 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $5.5\text{Hz}$ ), 10.86 (1H, s).

6-フルオロトリプタミン (0.71g) をテトラヒドロフラン (30ml) に溶解し、4N塩酸-酢酸エチル溶液 (1.2ml) を滴下し、室温下撹拌した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にグリオキシル酸一水和物 (Aldrich社、403mg)、1N水酸化カリウム溶液 (3.98ml)、水 (80ml) を加え、 $80^\circ\text{C}$  で1.5時間加熱撹拌した。氷冷後、析出物をろ取り、水洗し、淡褐色固体を得た。得られた固体に水 (80ml)、濃塩酸 (2ml) を加え、 $80^\circ\text{C}$  で1時間加熱撹拌した。さらに濃塩酸 (2ml) を加え、1時間加熱還流した。不溶物を熱時ろ別し、ろ液を6N水酸化ナトリウム水溶液でpHを12以上とし、析出した固体をろ取り、水洗、乾燥して、7-フルオロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- $\beta$ -カルボリン (516mg、収率68%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.36 (1H, brs), 2.56 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 2.95 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.82 (2H, s), 6.77 (1H, ddd,  $J=10.2\text{Hz}$ ,  $8.6\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 7.04 (1H, dd,  $J=10.2\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 7.31 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $5.5\text{Hz}$ ), 10.76 (1H, s).

#### [原料合成例4]

5-フルオロインドール (Aldrich社、1.00g) より原料合成例3と同様の操作を行い、6-フルオロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- $\beta$ -カルボリン (516mg、収率42%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.54 (1H, brs), 2.55 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 2.95 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.83 (2H, s), 6.81 (1H, m), 7.08 (1H, dd,  $J=10.2\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $4.7\text{Hz}$ ), 10.75 (1H, s).

#### [原料合成例5]

5-クロロトリプタミン塩酸塩 (東京化成社、1.00g) より原料合成例3と同様の操作を行い、6-クロロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- $\beta$ -カルボリン (573mg、収率64%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.40 (1H, brs), 2.56 (2H, t,  $J$

=5.5Hz), 2.95(2H, t, J=5.5Hz), 3.84(2H, s), 6.98(1H, dd, J=8.6 Hz, 2.4Hz), 7.26(1H, d, J=8.6Hz), 7.36(1H, d, J=2.4Hz), 10.87(1H, s).

[原料合成例6]

5-ヒドロキシトリプタミン塩酸塩(Aldrich社、1.0g)より原料合成例3と同様の操作を行い、6-ヒドロキシ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- $\beta$ -カルボリン(0.77g、収率87%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.48–2.54(3H, m), 2.95(2H, t, J=5.5Hz), 3.80(2H, s), 6.49(1H, dd, J=8.6Hz, 2.4Hz), 6.65(1H, d, J=2.4Hz), 7.02(1H, d, J=8.6Hz), 8.49(1H, brs), 10.27(1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 189[M+H] $^+$ .

[原料合成例7]

6-クロロインドール(Aldrich社、1.00g)より原料合成例3と同様の操作を行い、7-クロロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- $\beta$ -カルボリン(708mg、収率77%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.41(1H, brs), 2.57(2H, t, J=5.5Hz), 2.96(2H, t, J=5.5Hz), 3.83(2H, s), 6.93(1H, dd, J=8.6 Hz, 1.6Hz), 7.29(1H, d, J=1.6Hz), 7.34(1H, d, J=8.6Hz), 10.84(1H, s).

[原料合成例8]

6-(トリフルオロメチル)インドール(LANCASTER社、1.02g)より原料合成例3と同様の操作を行い、7-(トリフルオロメチル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- $\beta$ -カルボリン(184mg、収率14%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.40(1H, brs), 2.62(2H, t, J=5.5Hz), 2.98(2H, t, J=5.5Hz), 3.90(2H, s), 7.20–7.56(2H, m), 7.59(1H, s), 11.16(1H, s).

[原料合成例9]

4-フルオロインドール(Aldrich社、1.19g)より原料合成例3と同様の操作を行い、5-フルオロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- $\beta$ -カルボリン(379mg、収率23%)を得た。



$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.38 (1H, brs), 2.72 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 2.95 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 6.65 (1H, m), 6.92 (1H, dt,  $J=7.8\text{Hz}$ ,  $5.5\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 10.95 (1H, s).

[原料合成例10]

4-クロロインドール (Aldrich社、954mg) より原料合成例3と同様の操作を行い、5-クロロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- $\beta$ -カルボリン (241mg、収率19%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.86–3.40 (5H, m), 3.87 (2H, s), 6.88–7.25 (3H, m), 11.00 (1H, s)。

[0106] [原料合成例11]

7-メチルインドール (Aldrich社、1.00g) より原料合成例3と同様の操作を行い、8-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- $\beta$ -カルボリン (530mg、収率38%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.37 (1H, brs), 2.40 (3H, s), 2.57 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 2.96 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.86 (2H, s), 6.98 (1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 6.76–6.86 (2H, m), 7.16 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 10.51 (1H, s).

[原料合成例12]

5-メチルトリプタミン塩酸塩 (Aldrich社、1.04g) より原料合成例3と同様の操作を行い、6-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- $\beta$ -カルボリン (800mg、収率87%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.35 (3H, s), 2.69 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.14 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.02 (2H, s), 6.83–6.88 (1H, m), 7.14–7.20 (2H, m), 10.62 (1H, s).

[原料合成例13]

6-クロロ-5-フルオロインドール (Tetrahedron Lett., 43, 42, 2002, 7581–7584. に記載の方法で合成、1.82g) より原料合成例3と同様の操作を行い、7-クロロ-6-フルオロ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- $\beta$ -カルボリン (559mg、収率61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.59 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.00 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.20–4.00 (1H, m), 3.89 (2H, s), 7.30–7.44 (2H,

m), 10.94(1H, s).

[原料合成例14]

5-アミノ-2-クロロ-4-ニトロベンゾトリフルオライド(J.Org.Chem., 60, 18, 1995, 5838-5842.に記載の方法で合成、24.9g)及び48%臭化水素水(400ml)の混合物を氷冷し、亜硝酸ナトリウム(12.9g)を少量の水に溶かして滴下した。反応液を-5℃〜15℃まで昇温しながら4時間攪拌した後、反応液を氷冷し、6N水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、析出固体をろ取、水洗し、褐色固体を得た。この固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-ヘキサン(1:50))で精製することにより、5-ブロモ-2-クロロ-4-ニトロベンゾトリフルオライド(17.7g、収率56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.42(1H, s), 8.54(1H, s).

還元鉄(17.7g)、酢酸(290ml)及び水(145ml)の混合物を60℃で15分加熱攪拌した後、5-ブロモ-2-クロロ-4-ニトロベンゾトリフルオライド(17.7g)を1,4-ジオキサン(100ml)に溶解して加え、60℃で30分加熱攪拌した。反応液を氷冷した後、酢酸エチル(700ml)を加え室温下攪拌し、反応液をセライト(登録商標)膜ろ過した。ろ液を1N水酸化ナトリウム水溶液で3回洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、2-ブロモ-5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)アニリン(17.1g、収率100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6.34(2H, brs), 6.97(1H, s), 7.71(1H, s).

2-ブロモ-5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)アニリン(17.1g)、トリメチルシリルアセチレン(14.8ml)、ビストリフェニルホスフィンパラジウムジクロリド(816mg)及びトリエチルアミン(115ml)の混合物を60℃で9時間加熱攪拌した。反応液を氷冷し、ジエチルエーテルを加えセライト(登録商標)膜ろ過し、ろ液を減圧留去し、褐色油状物を得た。この油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-ヘキサン(1:20〜1:10))で精製することにより、5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-2-[(トリメチルシリル)エチニル]アニリン(16.5g、収率92%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0.24(9H, s), 6.27(2H, brs),

6. 94(1H, s), 7. 49(1H, s).

5-クロロ-4-(トリフルオロメチル)-2-[(トリメチルシリル)エチニル]アニリン(16. 5g)、ヨウ化銅(I)(20. 4g)及びジメチルホルムアミド(100ml)の混合物を室温下10分間攪拌した後、100℃で2. 5時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、ジエチルエーテルを加え室温下攪拌し、反応液をセライト(登録商標)膜ろ過し、ろ液を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、褐色油状物を得た。この油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチルーヘキサン(1:5~1:3))で精製することにより、6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール(5. 75g、収率46%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 6. 64(1H, s), 7. 57(1H, s), 7. 68(1H, s), 8. 09(1H, s), 11. 62(1H, s).

ジメチルホルムアミド(16ml)にオキシ塩化リン(1. 83ml)を氷冷下滴下し、0℃で20分間攪拌した。この反応液に、6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール(3. 24g)をジメチルホルムアミド(10ml)に溶解して加え、0℃で3時間攪拌した。反応液に水を加え、室温下で3時間攪拌した後、1N水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とした。析出固体をろ取、水洗し、乾燥して6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)インドール-3-カルボアルデヒド(3. 25g、収率89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7. 85(1H, s), 8. 49-8. 53(2H, m), 10. 00(1H, s), 12. 53(1H, s).

6-クロロ-5-(トリフルオロメチル)インドール-3-カルボアルデヒド(3. 25g)にニトロメタン(20ml)及び酢酸アンモニウム(1. 6g)を加え、1時間加熱還流した。反応液を放冷後、析出固体をろ取し、メタノール-水(1:1)で洗浄し、乾燥して褐色固体を得た。この固体をジエチルエーテルでけん洗し、ろ取、乾燥して6-クロロ-3-[(E)-2-ニトロビニル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール(1. 86g、収率49%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 7. 82(1H, s), 8. 18(1H, d,  $J=13. 3\text{Hz}$ ), 8. 43(1H, s), 8. 47(1H, s), 8. 47(1H, d,  $J=13. 3\text{Hz}$ ), 12. 54(1H, brs).

以下、6-クロロ-3-[(E)-2-ニトロビニル]-5-(トリフルオロメチル)-1H-インドール(1.

86g)より原料合成例3と同様の操作を行い、7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- $\beta$ -カルボリン(512mg、収率29%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.86(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.29(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.22(2H, s), 7.66(1H, s), 7.96(1H, s), 11.62(1H, s).

[原料合成例15]

2-ヨードチオフェン(Aldrich社、1.0g)、1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン(Aldrich社(以下同様)、1.06g)、ヨウ化銅(I)(45mg)、エチレングリコール(530 $\mu$ l)、リン酸カリウム(2.02g)及び2-プロパノール(5ml)の混合物を20時間過熱還流した。酢酸エチルを加え、セライト(登録商標)膜ろ過し、ろ液を28%アンモニア水で3回洗浄し、飽和食塩水で洗浄した後、溶媒を減圧留去して褐色固体を得た。この固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-ヘキサン(7:3))で精製することにより、4-(2-チエニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(984mg、収率77%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.42(9H, s), 3.01(4H, m), 3.45(4H, m), 6.18-6.22(1H, m), 6.74-6.78(2H, m).

4-(2-チエニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(700mg)を酢酸エチル(4ml)に溶かし、4N塩酸-酢酸エチル溶液(4ml)を加え、室温下1.5時間攪拌した。析出した固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄した後、乾燥して、1-(2-チエニル)ピペラジン塩酸塩(532mg、収率98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.17-3.36(8H, m), 6.28(1H, d,  $J=3.5\text{Hz}$ ), 6.75-6.88(2H, m), 9.51(1H, brs).

[原料合成例16]

4-ブロモベンジルブロミド(Aldrich社、2.0g)及びモルホリン(0.73ml)をアセトニトリル(15ml)に溶解し、炭酸カリウム(1.3g)を加え、4時間加熱還流した。不溶物をろ別し、ろ液を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(5:1))で精製することにより、4-(4-ブロモベンジル)モルホリン(1.55g)を得た。4-(4-ブロモベンジル)モルホリン(1.55g)、1-(tert-ブト

キシカルボニル)ピペラジン(1.27g)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル(37mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(57mg)及びナトリウムtert-ブトキシド(1.2g)をトルエン(13ml)に加え、5時間加熱還流した。不溶物をセライト(登録商標)膜ろ過し、ろ液を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルをジクロロメタンに溶解し、トリフルオロ酢酸を加え、室温下一晩攪拌した。水酸化ナトリウム水溶液で中和後、ジクロロメタンで抽出し、有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去して、4-(4-ピペラジン-1-イルベンジル)モルホリン(1.06g、収率51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.28 (4H, t,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 2.76–2.84 (4H, m), 2.95–3.02 (4H, m), 3.05 (1H, brs), 3.52 (4H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 6.83 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.09 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ).

[原料合成例17]

5-ブロモ-2-フルオロベンゾトリフルオリド (Aldrich社、1.5g) 及び1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン(1.38g)より原料合成例16と同様の操作を行い、4-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを合成した。このものを酢酸エチルに溶解し、4N塩酸-酢酸エチルを加え、室温下6時間攪拌した。析出した固体をろ過、乾燥して、1-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン塩酸塩(1.31g、収率75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.17–3.22 (4H, m), 3.40–3.46 (4H, m), 7.22–7.45 (3H, m), 9.46 (2H, brs).

[原料合成例18]

5-ブロモ-2-メトキシベンゾトリフルオリド (LANCASTER社、1.0g) 及び1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン(840mg)より原料合成例17と同様の操作を行い、1-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン塩酸塩(1.0g、収率86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.18–3.23 (4H, m), 3.28–3.35 (4H, m), 7.15–7.32 (3H, m), 9.31 (2H, brs).

## [原料合成例19]

2-アミノ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール(和光社、500mg)を48%臭化水素水(6ml)に加え、氷冷下、亜硝酸ナトリウム(266mg)を水(1ml)に溶解して滴下し、0℃で1時間攪拌した。亜硫酸水素ナトリウム水溶液、次いで水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:酢酸エチル-ヘキサン(1:9))で精製することにより、2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール(167mg、収率24%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.55(1H, s).

2-ブロモ-4-(トリフルオロメチル)チアゾール(309mg)及び1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン(300mg)より原料合成例17と同様の操作を行い、1-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]ピペラジン塩酸塩(194mg、収率53%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.19-3.24(4H, m), 3.66-3.75(4H, m), 7.68(1H, s), 9.57(2H, brs).

## [原料合成例20]

3-ブロモ-5-フルオロベンゾトリフルオリド(Aldrich社、1.0g)及び1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン(920mg)より原料合成例17と同様の操作を行い、1-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン塩酸塩(951mg、収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.00-3.65(8H, m), 6.80-7.19(3H, m), 9.16(2H, brs)。

## [0107] [原料合成例21]

モルホリン(684mg)及びメタノール(4.5ml)の混合液に、氷冷下1-クロロメチル-4,9-ジヒドロ-3H- $\beta$ -カルボリン塩酸塩(J. Med. Chem., 34, 8, 1991, 2624-2633.に記載の方法で合成、400mg)を加え、室温で6時間攪拌した後、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム(119mg)を加え、室温下16.5時間攪拌した。反応液に1N水酸化ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、褐色油状物を得た。この油

状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:クロロホルム-メタノール(20:1))で精製することにより、1-(モルホリン-4-イルメチル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン(353mg、収率83%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.47–2.55(2H, m), 2.58–2.84(7H, m), 3.01–3.10(1H, m), 3.37–3.45(1H, m), 3.80–3.86(1H, m), 4.20–4.27(1H, m), 7.06–7.18(2H, m), 7.32–7.37(1H, m), 7.47–7.52(1H, m), 9.28(1H, brs).

#### [原料合成例22]

ジメチルアミン塩酸塩(751mg)及び1-クロロメチル-4,9-ジヒドロ-3H-β-カルボリン塩酸塩(J.Med.Chem., 34, 8, 1991, 2624–2633.に記載の方法で合成、470mg)より、トリエチルアミン(1.28ml)を添加し、原料合成例21と同様の操作を行い、ジメチル(2,3,4,9-テトラヒドロ-1H-β-カルボリン-1-イルメチル)アミン(305mg、収率72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.40(6H, s), 2.48–2.54(1H, m), 2.60–2.68(1H, m), 2.69–2.90(2H, m), 3.02–3.11(1H, m), 3.37–3.45(1H, m), 4.15–4.23(1H, m), 7.04–7.51(4H, m), 9.50(1H, brs).

#### [原料合成例23]

1-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2,5,6-テトラヒドロピリジン-3-カルボン酸(Bioorg.Med.Chem., 8, 5, 2000, 1041–1058.に記載の方法で合成、3.9g)、トリエチルアミン(2.87ml)及びベンゼン(12ml)の混合液に、ジフェニルホスホリルアジド(Aldrich社、4.44ml)を氷冷下に加え、0℃で1時間攪拌した後、反応液をシリカゲル膜ろ過し、ろ液を減圧留去することにより、淡黄色油状物を得た。この油状物にトルエン(20ml)を加え、2時間加熱還流した後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にジクロロメタン(35ml)及び四酢酸鉛(5.70g)を加え、その後1-アミノベンゾトリアゾール(Aldrich社、1.54g)をジクロロメタン(15ml)に溶解して加え、混合物を室温下30分間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液を減圧留去して、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロベンゾ[c]

-1,7-ナフチリジン-3(2H)-カルボン酸tert-ブチルエステル(1. 14g、収率33%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 44(9H, s), 2. 68(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3. 65(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4. 31(2H, s), 7. 45–8. 23(4H, m), 11. 24(1H, brs).

6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロベンゾ[c]-1,7-ナフチリジン-3(2H)-カルボン酸tert-ブチルエステル(1. 13g)をテトラヒドロフラン(30ml)に加え、60°Cで攪拌して溶解し、4N塩酸-酢酸エチル(20ml)を加え、60°Cで1時間加熱攪拌した。反応液を氷冷し、析出固体をろ取し、酢酸エチルで洗浄後乾燥し、1,3,4,5-テトラヒドロベンゾ[c]-1,7-ナフチリジン-6(2H)-オン(884mg、収率90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 87–2. 95(2H, m), 3. 38–3. 47(2H, m), 4. 04(2H, s), 7. 52–8. 25(4H, m), 9. 69(2H, brs), 11. 37(1H, brs).

#### [原料合成例24]

ビス(2-クロロエチル)アミン塩酸塩(東京化成社、25. 2g)を塩化メチレン(280ml)に懸濁し、0°Cに冷却し、ピリジン(24ml)及びp-トルエンスルホンクロライド(28. 3g)を加え、室温で4時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出した。有機層を1N塩酸水及び水で洗浄した後乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(15:1–5:1))で精製することにより、N,N-ビス(2-クロロエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド(30. 0g、収率71%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 41(3H, s), 3. 45(4H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 3. 72(4H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7. 44(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7. 75(2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

#### [原料合成例25]

ビス(2-ブロモエチル)アミン臭化水素酸塩(J.Med.Chem., 43, 16, 2000, 3157–3167.に記載の方法で合成、10. 2g)より原料合成例24と同様の操作を行い、N,N-ビス(2-ブロモエチル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド(7. 7g、収率61%)を得



た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.40 (3H, s), 3.47–3.60 (8H, m), 7.44 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.75 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ).

[原料合成例26]

ビス(2-クロロエチル)アミン塩酸塩(東京化成社、3.0g)をアセトン(50ml)に溶解し、炭酸カリウム(3.0g)及びクロロギ酸エチル(2.4ml)を加え、4時間加熱還流した。反応終了後室温まで冷却し、固形物をろ別した。ろ液を減圧留去することで、エチルビス(2-クロロエチル)カーバメート(3.7g、収率100%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.28 (3H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 3.63–3.67 (8H, m), 4.17 (2H, q,  $J=7.1\text{Hz}$ ).

[原料合成例27]

ビス(2-クロロエチル)アミン塩酸塩(東京化成、1.0g)をジエチルエーテル(15ml)及び水(15ml)の混合液に加え、炭酸カリウム(0.85g)及び二炭酸ジ-tert-ブチル(1.6g)を加え、室温で5時間攪拌した。反応終了後、有機層を分離した後、水層をジエチルエーテルで抽出し、有機層を合わせて乾燥し、溶媒を減圧留去することで、tert-ブチルビス(2-クロロエチル)カーバメート(0.83g、収率61%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.48 (9H, s), 3.57–3.62 (4H, m), 3.74–3.78 (4H, m).

[原料合成例28]

イソニペコチン酸アミド(東京化成社、2.1g)を塩化メチレン(50ml)に溶解し、0°Cに冷却し、ピリジン(4ml)及びトリフルオロ酢酸無水物(5.6ml)を加え、8時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を水で洗浄した後、乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をジエチルエーテル(34ml)に溶解して0°Cに冷却し、2N水酸化ナトリウム水溶液(34ml)を加えた後、二炭酸ジ-tert-ブチル(7.2g)をジエチルエーテル(10ml)に溶解して加え、室温下12時間攪拌した。反応終了後、水を加え分液し、有機層を水で洗浄した後、乾燥し、溶媒を減圧留去して、4-シアノピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(3.1g、収率88%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.39 (9H, s), 1.54–1.67 (2H, m), 1.74–1.87 (2H, m), 2.93–3.20 (3H, m), 3.50–3.57 (2H, m).

[原料合成例29]

4-フルオロベンジルシアニド (Aldrich社、2.5g) をジメチルスルホキシド (50ml) に溶解し、室温下ナトリウムアミド (1.45g) を加えた後、50℃で加熱攪拌しながら原料合成例24の化合物 (5g) を加え、6時間攪拌した。反応終了後、塩化アンモニウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を乾燥して、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (10:1–2:1)) で精製した。この中間体に臭化水素飽和酢酸溶液 (5ml) を加え、80℃で5時間加熱攪拌した。反応終了後、室温まで冷却しジエチルエーテル (20ml) を加え、析出した固体をろ取し、4-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)ピペリジン臭化水素酸塩 (0.84g、収率61%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.22–2.28 (2H, m), 2.42–2.49 (2H, m), 3.12–3.17 (2H, m), 3.50–3.55 (2H, m), 7.32–7.39 (2H, m), 7.55–7.61 (2H, m), 8.67 (2H, s).

[原料合成例30]

2-メトキシベンジルシアニド (東京化成社、3.18g) 及び原料合成例26の化合物 (5.1g) より原料合成例29と同様の操作を行い、4-シアノ-4-(2-メトキシフェニル)ピペリジン臭化水素酸塩 (2.1g、収率30%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.16–2.26 (2H, m), 2.49–2.57 (2H, m), 3.17 (2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 3.52 (2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 3.89 (3H, s), 7.06 (1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.39 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.47 (1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 8.74 (2H, s)。

[0108] [原料合成例31]

原料合成例28の化合物 (1.75g) 及び4-フルオロベンゾトリフルオライド (Aldrich社、0.41g) をトルエン (1ml) に溶解し、カリウムヘキサメチルジシラジド-トルエン溶液 (0.5M、7.5ml) を加え、60℃で1時間加熱攪拌した。反応液を氷冷した1N塩酸水に注ぎ、トルエンで抽出し、有機層を水洗、乾燥して溶媒を減圧留去した。得ら

れた残渣を酢酸エチル(1ml)に溶解し、0℃で4N塩酸-酢酸エチル溶液(3ml)を加え、攪拌しながら徐々に室温まで昇温した。反応終了後、溶媒を減圧留去した後、ジエチルエーテルを加え析出した固体をろ取し、4-シアノ-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン塩酸塩(0.33g、収率45%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.41–2.51(4H, m), 3.06–3.16(2H, m), 3.50–3.57(2H, m), 7.77–7.79(2H, m), 7.89–7.91(2H, m), 9.29(2H, s).

#### [原料合成例32]

原料合成例28の化合物(500mg)及び3-フルオロベンゾトリフルオリド(Aldrich社、590mg)より、原料合成例31と同様の操作を行い、4-シアノ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン塩酸塩(0.33g、収率45%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.28–2.34(2H, m), 2.50–2.55(2H, m), 3.11–3.20(2H, m), 3.53–3.57(2H, m), 7.75–7.89(4H, m), 8.64(2H, s).

#### [原料合成例33]

2-フルオロベンジルシアニド(東京化成社、0.99g)をテトラヒドロフラン(18ml)に溶解して0℃に冷却し、ナトリウムアミド(550mg)及び原料合成例24の化合物(1.91g)を加え、60℃で3時間加熱攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を乾燥し、溶媒を減圧留去して生じた固体をジエチルエーテルでけん洗した。この中間体に臭化水素飽和酢酸溶液(5ml)を加え、80℃で5時間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣にジエチルエーテルを加えて析出した固体をろ取し、4-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン臭化水素酸塩(0.27g、収率15%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.22–2.32(2H, m), 2.50–2.54(2H, m), 3.11–3.23(2H, m), 3.52–3.57(2H, m), 7.32–7.41(2H, m), 7.50–7.55(2H, m), 8.65(1H, s), 8.76(1H, s).

#### [原料合成例34]

4-クロロ-3-[(トリフルオロメチル)フェニル]ベンジルシアニド(MATRIX社、830mg

)をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解し、0℃に冷却し、ナトリウムアミド(290mg)及び原料合成例27の化合物(830mg)を加え、60℃で3時間加熱攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(10:1-2:1))で精製した。この中間体に4N塩酸-酢酸エチル溶液(5ml)を加え室温で2時間攪拌した。ジエチルエーテルを加え0℃で攪拌し、析出した固体をろ取した。この固体に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、有機層を乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:メタノール-クロロホルム(20:1))で精製することにより、4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-シアノピペリジン(74mg、収率8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 89-1. 95 (2H, m), 2. 05-2. 10 (2H, m), 2. 75-2. 84 (2H, m), 3. 04-3. 08 (2H, m), 7. 81-7. 89 (3H, m).

[原料合成例35]

3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ベンジルシアニド(APOLLO社、1. 7g)及び原料合成例25の化合物(2. 9g)より原料合成例33と同様の操作を行い、4-シアノ-4-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン臭化水素酸塩(0. 4g、収率20%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 29-2. 37 (2H, m), 2. 58 (2H, d,  $J=13. 7\text{Hz}$ ), 3. 10-3. 19 (2H, m), 3. 56 (2H, d,  $J=13. 7\text{Hz}$ ), 7. 75-7. 85 (3H, m), 8. 62 (1H, s), 8. 85 (1H, s).

[原料合成例36]

チオフェン-2-アセトニトリル(Aldrich社、700mg)及び原料合成例25の化合物(1. 9g)より原料合成例33と同様の操作を行い、4-(5-ブロモ-2-チエニル)-4-シアノピペリジン臭化水素酸塩(0. 25g、収率41%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 77-1. 86 (2H, m), 2. 13-2. 17 (2H, m), 2. 69-2. 77 (2H, m), 2. 97-3. 02 (2H, m), 7. 03-7. 07 (1H

, m), 7. 16–7. 20(2H, m).

[原料合成例37]

3,5-ジフルオロベンジルシアニド(Aldrich社、1. 0g)及び原料合成例25の化合物(2. 3g)より、原料合成例33と同様の操作を行い、4-シアノ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン臭化水素酸塩(1. 5g、収率98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 20–2. 31(2H, m), 2. 50–2. 54(2H, m), 3. 00–3. 20(2H, m), 3. 51–3. 55(2H, m), 7. 29–7. 42(3H, m), 8. 61(1H, s), 8. 80(1H, s).

[原料合成例38]

原料合成例28の化合物(2. 0g)をトルエン(2ml)に溶解し、ナトリウムヘキサメチルジシラジド-トルエン溶液(0. 6M、18. 7ml)を加え、室温下10分間攪拌した。この反応液を、4-ブromo-2-クロロフルオロベンゼン(Aldrich社、1. 8g)、酢酸パラジウム(116mg)、2,2-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1-ビナフチル(323mg)及びトルエン(3ml)の混合液に加え、100℃で8時間加熱攪拌した。反応終了後、室温まで冷却した後、水を加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣を酢酸エチル(1ml)に溶かし、0℃で4N塩酸-酢酸エチル溶液(3ml)を加え、攪拌しながら徐々に室温まで昇温した。溶媒を減圧留去した後、ジエチルエーテルを加え析出した固体をろ取し、4-(4-ブromo-2-クロロフェニル)-4-シアノピペリジン塩酸塩(0. 32g、収率11%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 26–2. 34(2H, m), 2. 69(2H, d,  $J=13. 3\text{Hz}$ ), 3. 08–3. 20(2H, m), 3. 53(2H, d,  $J=13. 3\text{Hz}$ ), 7. 49(1H, d,  $J=8. 6\text{Hz}$ ), 7. 72(1H, d,  $J=8. 6\text{Hz}$ ), 7. 92(1H, s), 9. 24(1H, s), 9. 26(1H, s).

[原料合成例39]

4-[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシト-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)カルボン酸 tert-ブチルエステル(Synthesis, 1991, 993–995.に記載の方法で合成、1. 0g)、3-クロロ-4-フルオロフェニルホウ酸(Aldrich社、790mg)、塩化リチウム(380mg)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(170mg)及び2N炭酸ナトリウム水溶液(5ml)

をジメトキシエタン(12ml)に加え、6時間加熱還流した。反応終了後、反応液を炭酸ナトリウム水溶液、アンモニア水で洗浄し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(20:1-10:1))で精製した。この中間体を塩化メチレンに溶解し、トリフルオロ酢酸を加え室温で8時間攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出し、有機層を乾燥し、溶媒を減圧留去して析出した固体をろ取し、4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(357mg、収率56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.40-2.42(2H, m), 3.00-3.01(2H, m), 3.46-3.47(2H, m), 6.26(1H, s), 7.05-7.62(3H, m).

[原料合成例40]

2,3-ジフルオロフェニルホウ酸(Aldrich社、363mg)より原料合成例39と同様の操作を行い、4-(2,3-ジフルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(278mg、収率62%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.60-2.61(2H, m), 3.26-3.29(2H, m), 3.73-3.74(2H, m), 6.09(1H, s), 7.18-7.42(3H, m).

[0109] [原料合成例41]

2,4-ジフルオロフェニルホウ酸(Aldrich社、1.42g)より原料合成例39と同様の操作を行い、4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(1.0g、収率65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.50-2.51(2H, m), 3.31-3.32(2H, m), 3.75-3.76(2H, m), 6.00(1H, s), 7.09-7.46(3H, m).

[原料合成例42]

5-クロロチエニルマグネシウムブロミド-テトラヒドロフラン溶液(Aldrich社、0.5M、22ml)を0℃に冷却し、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン(Aldrich社(以下同様)、2.0g)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解して加え、8時間過熱還流した。反応終了後、0℃に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、固形物をろ過し、ろ液をジエチルエーテルで抽出した。有機層を乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた

残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(5:1))で精製した。この中間体を酢酸エチルに溶解し、4N塩酸-酢酸エチル溶液(3ml)を加え、室温で3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、析出した固体をろ取り、4-(5-クロロ-2-チエニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩(637mg、収率23%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.26–2.27 (2H, m), 2.84–2.85 (2H, m), 3.29–3.30 (2H, m), 6.06 (1H, s), 6.89 (2H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ), 7.01 (2H, d,  $J=2.7\text{Hz}$ ).

#### [原料合成例43]

3-ブロモ-N,N-ジメチルアニリン(Aldrich社、1.24g)をテトラヒドロフラン(18ml)に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$ に冷却した。この溶液にn-ブチルリチウムヘキサン溶液(2.6M、3.0ml)を加え、10分間攪拌した後、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン(1.0g)を加え、徐々に室温まで昇温した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン:酢酸エチル(5:1–2:1))で精製した。この中間体に10%硫酸水(5ml)、1,4-ジオキサン(5ml)を加え、 $0^\circ\text{C}$ で3時間加熱攪拌した。反応終了後、 $0^\circ\text{C}$ に冷却し、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を乾燥し、溶媒を減圧留去して、4-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(119mg、収率10%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.35–2.51 (2H, m), 2.91 (6H, s), 2.95–3.00 (2H, m), 3.37–3.40 (2H, m), 6.07 (1H, s), 6.60–6.73 (3H, m), 7.07–7.13 (1H, m).

#### [原料合成例44]

5-ブロモ-2-クロロベンゾトリフルオライド(Aldrich社、2.0g)をジエチルエーテル(50ml)に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$ に冷却した。この溶液にn-ブチルリチウムヘキサン溶液(2.6M、3.2ml)を加え10分間攪拌した後、1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリドン(Aldrich社、1.6g)を加え、徐々に室温まで昇温した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を乾燥後、溶媒を減圧

留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(5:1-2:1))で精製した。この中間体を酢酸エチルに溶解し、4N塩酸-酢酸エチル溶液(3ml)を加え、室温下3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、析出した固体をろ取し、3-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-3-オール塩酸塩(655mg、収率27%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.68-1.83(2H, m), 2.01-2.13(1H, m), 2.51-2.61(1H, m), 2.92-2.96(1H, m), 3.10-3.26(2H, m), 3.70-3.78(1H, m), 6.45(1H, s), 7.70-7.78(2H, m), 8.11(1H, s), 8.44(1H, s), 9.46(1H, s).

#### [原料合成例45]

5-ブロモ-3-フルオロベンゾトリフルオライド(APOLLO社、9.0g)をジエチルエーテル(110ml)に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$ に冷却した。この溶液にn-ブチルリチウムヘキサン溶液(2.71M、17.5ml)を加え、 $-78^\circ\text{C}$ で1時間攪拌した後、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン(6.71g)を加えた。その後、 $0^\circ\text{C}$ まで反応温度を昇温し、さらに1時間攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(5:1-2:1))で精製した。その後、1,4-ジオキサン(150ml)に溶解し、10%硫酸水(10ml)を加え、 $70^\circ\text{C}$ で2時間加熱攪拌した。反応終了後、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え反応系を塩基性(pH=9)とし、クロロホルムで3回抽出した。有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去し、4-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-オール(9.89g、収率56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.76-1.81(2H, m), 2.21-2.31(2H, m), 3.17-3.32(4H, m), 5.85(1H, s), 7.55-7.60(3H, m).

#### [原料合成例46]

2-(トリフルオロメチル)ブロモベンゼン(東京化成社、1.0g)より原料合成例45と同様の操作を行い、4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-オール(952mg、収率85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.88-1.93(2H, m), 2.27-2.



29 (2H, m), 3. 18–3. 19 (4H, m), 5. 47 (1H, s), 7. 46–7. 79 (4H, m).

[原料合成例47]

3-(トリフルオロメチル)ブロモベンゼン(東京化成社、700mg)より原料合成例45と同様の操作を行い、4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-オール(381mg、収率37%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 74–1. 75 (2H, m), 2. 22–2. 25 (2H, m), 3. 16–3. 19 (4H, m), 5. 04 (1H, s), 7. 26–7. 54 (4H, m).

[原料合成例48]

4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)ブロモベンゼン(APOLLO社、1. 0g)より原料合成例45と同様の操作を行い、4-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-オール(832mg、収率69%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 74–1. 78 (2H, m), 2. 25–2. 28 (2H, m), 3. 00–3. 12 (4H, m), 5. 04 (1H, s), 7. 51–7. 83 (3H, m).

[原料合成例49]

4-メチル-3-(トリフルオロメチル)ブロモベンゼン(APOLLO社、2. 9g)より原料合成例45と同様の操作を行い、4-[4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-オール(1. 76g、収率68%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 76–1. 78 (2H, m), 2. 22–2. 26 (2H, m), 2. 43 (3H, s), 2. 50–2. 52 (2H, m), 2. 99–3. 00 (2H, m), 5. 05 (1H, s), 7. 44–7. 75 (3H, m).

[原料合成例50]

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン(2. 19g)をテトラヒドロフラン(30ml)に溶解して0℃に冷却し、3-フルオロフェニルマグネシウムブロミド(東京化成社、1M、13. 2ml)を加え6時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(5:1–2:1))で精製した。その後、4N塩酸-酢酸エチル(10ml)を加え3時間攪拌し、ジエチルエーテルを加え析出した固体をろ取し、4-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オール

塩酸塩(902mg、収率35%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 72–1. 77(2H, m), 2. 19–2. 29(2H, m), 3. 18(4H, m), 5. 62(1H, s), 7. 07–7. 46(4H, m), 8. 96(2H, m)。

[0110] [原料合成例51]

3,5-ジフルオロブロモベンゼン(東京化成社、10. 0g)より原料合成例45と同様の操作を行い、4-(3,5-ジフルオロフェニル)ピペリジン-4-オール(6. 6g、収率60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 73–1. 76(2H, m), 2. 22–2. 26(2H, m), 2. 50–2. 57(2H, m), 3. 10–3. 12(2H, s), 5. 23(1H, s), 7. 00–7. 16(3H, m)。

[原料合成例52]

3-ブロモピリジン(東京化成社、1. 9g)より原料合成例45と同様の操作を行い、4-(3-ピリジル)ピペリジン-4-オール(600mg、収率34%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 57–1. 62(2H, m), 1. 81–1. 87(2H, m), 2. 73–2. 78(2H, m), 2. 89–2. 98(2H, m), 5. 04(1H, s), 7. 32–8. 71(4H, m)。

[原料合成例53]

2-ブロモ-5-クロロチオフエン(東京化成社、2. 77g)より原料合成例45と同様の操作を行い、4-(5-クロロ-2-チエニル)ピペリジン-4-オール(3. 08g、収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 64–1. 78(4H, m), 2. 68–2. 72(2H, m), 2. 80–2. 86(2H, m), 5. 48(1H, s), 6. 76(2H, d,  $J=3. 6\text{Hz}$ ), 6. 92(2H, d,  $J=3. 6\text{Hz}$ )。

[原料合成例54]

3-クロロ-4-フルオロブロモベンゼン(東京化成社、12. 6g)より原料合成例45と同様の操作を行い、4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オール(3. 13g、収率53%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.45–1.49 (2H, m), 1.72–1.82 (2H, m), 2.72–2.92 (4H, m), 5.00 (1H, s), 7.29–7.59 (3H, m).

[原料合成例55]

3,4,5-トリフルオロブロモベンゼン (東京化成社、2.53g) より原料合成例45と同様の操作を行い、4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)ピペリジン-4-オール (393mg、収率17%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.42–1.46 (2H, m), 1.77–1.82 (2H, m), 2.64–2.71 (2H, m), 2.81–2.85 (2H, m), 5.04 (1H, s), 7.25–7.54 (2H, m).

[原料合成例56][原料合成例58]

4-クロロ-3-フルオロブロモベンゼン (東京化成社、2.5g) より原料合成例45と同様の操作を行い、4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オール (1.13g、収率49%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.40–1.46 (2H, m), 1.75–1.81 (2H, m), 2.67–2.72 (2H, m), 2.82–2.86 (2H, m), 5.01 (1H, s), 7.32–7.61 (3H, m).

また、副生成物として、4-(5-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オールも得られる。

[原料合成例57]

4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)ブロモベンゼン (APOLLO社、300mg) より原料合成例45と同様の操作を行い、4-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-オール (120mg、収率32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.92–1.94 (2H, m), 2.46–2.48 (2H, m), 3.20–3.22 (4H, m), 5.54 (1H, s), 7.64–7.65 (3H, m).

[原料合成例59]

3-クロロ-2-フルオロヨードベンゼン (東京化成社、3.1g) をテトラヒドロフラン (20ml) に溶解し0℃に冷却した後、イソプロピルマグネシウムクロライド-テトラヒドロフラン溶液 (2M、18ml) を加え、3時間攪拌した。その後、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピ

ペリドン(2g)を加え3時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(5:1-2:1))で精製した。その後1,4-ジオキサン(30ml)に溶解し、10%硫酸水(5ml)を加え、70°Cで2時間加熱攪拌した。反応終了後、1N水酸化ナトリウム水溶液を加え反応系を塩基性(pH=9)とし、クロロホルムで3回抽出した。有機層を乾燥し、溶媒を減圧留去し、4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オール(1.0g、収率44%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.48-1.51 (2H, m), 2.01-2.05 (2H, m), 2.69-2.70 (2H, m), 2.89-2.92 (2H, m), 5.13 (1H, s), 7.17-7.60 (3H, m).

[原料合成例60]

3,4-ジクロロブロモベンゼン(東京化成社、2.5g)より原料合成例45と同様の操作を行い、4-(3,4-ジクロロフェニル)ピペリジン-4-オール(1.2g、収率49%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.49-1.52 (2H, m), 1.74-1.79 (2H, m), 2.50-2.51 (2H, m), 2.89-2.92 (2H, m), 5.03 (1H, s), 7.40-7.70 (3H, m)。

[0111] [原料合成例61]

3-クロロ-5-フルオロブロモベンゼン(APOLLO社、2.3g)より原料合成例45と同様の操作を行い、4-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)ピペリジン-4-オール(1.27g、収率55%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.42-1.45 (2H, m), 1.73-1.82 (2H, m), 2.62-2.73 (2H, m), 2.80-2.84 (2H, m), 5.04 (1H, s), 7.25-7.71 (3H, m).

[原料合成例62]

5-ブロモ-2-クロロトルエン(東京化成社、2.3g)より原料合成例45と同様の操作を行い、4-(4-クロロ-3-メチルフェニル)ピペリジン-4-オール(1.17g、収率52%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 71–1. 73 (2H, m), 2. 20–2. 28 (2H, m), 3. 12–3. 17 (4H, m), 5. 54 (1H, s), 7. 27–7. 47 (3H, m).

[原料合成例63]

3-クロロプロモベンゼン(東京化成社、2. 1g)より原料合成例45と同様の操作を行い、4-(3-クロロフェニル)ピペリジン-4-オール(890mg、収率42%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 50–1. 52 (2H, m), 1. 75–1. 80 (2H, m), 2. 50–2. 51 (2H, m), 2. 89–2. 92 (2H, m), 5. 03 (1H, s), 7. 35–7. 70 (4H, m).

[原料合成例64]

表題化合物[4-(2-ナフチル)ピペリジン-4-オール]は、国際公開第97/48698号パンフレットに記載の方法で合成できる。

[原料合成例65]

2-クロロ-4-ヨードピリジン(Frontier社、4. 25g)より原料合成例59と同様の操作を行い、4-(2-クロロピリジン-4-イル)ピペリジン-4-オール(717mg、収率20%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 47–1. 50 (2H, m), 1. 76–1. 84 (2H, m), 2. 76–2. 90 (2H, m), 2. 91–2. 95 (2H, m), 5. 24 (1H, s), 7. 43–8. 35 (3H, m).

[原料合成例66]

4-ブロモ-1,2-(メチレンジオキシ)ベンゼン(東京化成社、2. 0g)をテトラヒドロフラン(15ml)に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$ に冷却した。この溶液にn-ブチルリチウムヘキサン溶液(2. 44M、5. 7ml)を加え、 $-78^\circ\text{C}$ で1時間攪拌し、1-(エトキシカルボニル)-4-ピペリドン(Aldrich社、1. 7g)を加えた。その後、 $0^\circ\text{C}$ まで反応温度を昇温させ、さらに1時間攪拌した。反応終了後、水を加え酢酸エチルで3回抽出し、有機層を乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(5:1–2:1))で精製した。その後エチレングリコール(20 ml)に溶解し、50%水酸化カリウム水溶液を加え、 $120^\circ\text{C}$ で6時間加熱攪拌した。反応終了後、クロロホルムで3回抽出し、有機層を乾燥後、溶媒を減圧留去して、4-(1,3-ベ

ンゾジオキソール-5-イル)ピペリジン-4-オール(1.0g、収率43%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.29–1.32(2H, m), 1.56–1.61(2H, m), 2.53–2.55(2H, m), 2.90–2.93(2H, m), 4.53(1H, brs), 5.79(2H, s), 6.64–6.84(3H, m).

[原料合成例67]

3-ヨードトルエン(東京化成社、20g)より原料合成例59と同様の操作を行い、4-(3-メチルフェニル)ピペリジン-4-オール(13.5g、収率68%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.48(2H, d,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 1.72–1.79(2H, m), 2.29(3H, s), 2.89(2H, d,  $J=11.6\text{Hz}$ ), 2.91–2.98(2H, m), 6.98–7.28(4H, m).

[原料合成例68]

3-シアノヨードベンゼン(和光社、2.0g)より原料合成例59と同様の操作を行い、4-(3-シアノフェニル)ピペリジン-4-オール(484mg、収率30%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.50(2H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 1.80–1.86(2H, m), 2.76(2H, d,  $J=16.0\text{Hz}$ ), 2.90–2.96(2H, m), 5.06(1H, s), 7.52–7.85(4H, m).

[原料合成例69]

3-ブロモチオアニソール(Aldrich社、1.5g)より原料合成例45と同様の操作を行い、4-[3-(メチルチオ)フェニル]ピペリジン-4-オール(1.6g、収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.43–1.45(2H, m), 1.72–1.75(2H, m), 2.40(3H, s), 2.85–2.88(2H, m), 2.88–2.91(2H, m), 5.04(1H, s), 7.00–7.28(4H, m).

[原料合成例70]

3-エチルブロモベンゼン(Avocado社、2.0g)より原料合成例45と同様の操作を行い、4-(3-エチルフェニル)ピペリジン-4-オール(1.46g、収率79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.18–1.99(3H, m), 1.48(2H, d,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 1.77–1.80(2H, m), 2.49–2.62(2H, m), 2.70(2H, d,  $J=11.2\text{Hz}$ ), 2.91–2.94(2H, m), 4.67(1H, s), 7.01–7.31(4H, m).

## [0112] [原料合成例71]

1-アセチル-5-ブロモインドリン (Lancaster社、2.0g)より原料合成例45と同様の操作を行い、4-(1-アセチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル)ピペリジン-4-オール(576mg、収率32%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.50–1.64(4H, m), 1.72–1.85(4H, m), 2.44(3H, s), 2.50–2.51(2H, m), 2.89–2.92(2H, m), 4.84(1H, s), 7.00–7.20(3H, m).

## [原料合成例72]

1,4-ジクロロ-2-ヨードベンゼン(東京化成社、25g)より原料合成例59と同様の操作を行い、4-(2,5-ジクロロフェニル)ピペリジン-4-オール(7.5g、収率39%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.36(2H, d,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 2.41–2.48(2H, m), 2.74(2H, d,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 2.91–2.95(2H, m), 7.30–8.31(3H, m).

## [原料合成例73]

3,5-ビス(トリフルオロメチル)ブロモベンゼン(東京化成社、1.46g)より原料合成例45と同様の操作を行い、4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-オール(663mg、収率35%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.69(2H, d,  $J=12.6\text{Hz}$ ), 2.06–2.17(2H, m), 3.05(2H, d,  $J=12.6\text{Hz}$ ), 3.33–3.59(2H, m), 5.69(1H, s), 8.03–8.08(3H, m).

## [原料合成例74]

3-ブロモ-4-フルオロベンゾトリフルオライド(APOLLO社、1.44g)より原料合成例45と同様の操作を行い、4-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-オール(409mg、収率32%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.43–1.48(2H, m), 2.02–2.11(2H, m), 2.70–2.75(2H, m), 2.92(2H, m), 5.30(1H, s), 7.34–7.98(3H, m).

## [原料合成例75]

3-ブromo-4-クロロベンゾトリフルオライド (APOLLO社、1.56g)より原料合成例45と同様の操作を行い、4-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-オール(903mg、収率65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.37–1.41 (2H, m), 2.51–2.53 (2H, m), 2.71–2.81 (2H, m), 2.90–3.00 (2H, m), 5.33 (1H, s), 7.64–8.16 (3H, m).

## [原料合成例76]

5-ブromo-2-クロロベンジルアルコール (Aldrich社、1g)に臭化水素酸水溶液 (2M、2ml)を加え、70°Cで1時間加熱撹拌した。反応終了後、ジエチルエーテルで3回抽出し、有機層を乾燥し、溶媒を減圧留去して5-ブromo-2-クロロベンジルブロミド (1.3g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.71 (2H, s), 7.45–7.47 (1H, m), 7.56–7.59 (1H, m), 7.89 (1H, m).

5-ブromo-2-クロロベンジルブロミド (1.3g)をアセトニトリル (30ml)に溶解し、ジエチルアミン (334mg)及び炭酸カリウム (2g)を加え、1時間加熱還流した。反応終了後、反応液をろ過し、ろ液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル (2:1–1:2))で精製し、白色固体を得た。この白色固体 (1.24g)より原料合成例45と同様の操作を行い、4-[4-クロロ-3-[(ジエチルアミノ)メチル]フェニル]ピペリジン-4-オール (610mg、収率46%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.05–1.07 (6H, m), 1.48–1.51 (2H, m), 1.77–1.81 (2H, m), 2.70–2.73 (2H, m), 2.89–2.92 (2H, m), 3.51 (2H, s), 7.11–7.41 (3H, m).

## [原料合成例77]

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸 (Bionet社、1.0g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (733mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (370mg)、モルホリン (1g)及びトリエチルアミン (0.76ml)をジメチルホルムアミド (6ml)に溶解し、室温下10時間撹拌した。反応終了後、1N水酸化ナ



トリウムを加え、析出した固体をろ取し、4-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-フェニル-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチルエステル(907mg、収率89%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 73–1. 79(2H, m), 2. 16–2. 21(2H, m), 3. 17–3. 38(10H, m), 4. 01–4. 04(2H, m), 7. 24–7. 41(5H, m).

4-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-フェニル-1-ピペリジンカルボン酸 tert-ブチルエステル(907mg)を塩化メチレン(6ml)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1ml)を加え、室温下10時間攪拌した。反応終了後、10%水酸化ナトリウム水溶液を加え、塩化メチレンで3回抽出し、有機層を乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、4-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-フェニルピペリジン(600mg、収率91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 69–1. 76(2H, m), 2. 09–2. 13(2H, m), 2. 73–2. 84(4H, m), 3. 21–3. 30(8H, m), 7. 23–7. 41(5H, m).

#### [原料合成例78]

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フェニルピペリジン-4-カルボン酸(Bionet社、1. 0g)をテトラヒドロフラン(10ml)及びトリエチルアミン(0. 55ml)に溶解し、0°Cに冷却した。この混合物に氷冷下クロロギ酸エチル(0. 34ml)を加え30分攪拌した後、水素化ホウ素ナトリウム(250mg)を加え30分攪拌し、室温に昇温し2時間攪拌した。反応終了後、1N水酸化ナトリウムを加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥し、溶媒を減圧留去して、4-(ヒドロキシメチル)-4-フェニル-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチルエステル(1. 0g、収率98%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 37–1. 39(9H, m), 1. 73–1. 77(2H, m), 2. 67–2. 69(2H, m), 2. 69–2. 71(2H, m), 3. 62–3. 66(2H, m), 4. 04–4. 66(1H, m), 7. 19–7. 38(5H, m).

4-(ヒドロキシメチル)-4-フェニル-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチルエステル(953mg)をテトラヒドロフラン(10ml)に溶解し、0°Cに冷却し、水素化ナトリウム(157mg)を加え20分攪拌した後、ジメチル硫酸(0. 5ml)を加え、5時間攪拌した。反応終了後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで3回抽出し、有機層を乾燥し

、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、無色の油状物を得た。この油状物に塩化メチレン(6ml)及びトリフルオロ酢酸(0.5 ml)を加え、室温下7時間攪拌した。反応終了後、1N水酸化ナトリウムを加え、クロロホルムで3回抽出した。有機層を乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、4-(メキシメチル)-4-フェニルピペリジン(237mg、収率35%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.78–1.83(2H, m), 1.97–1.99(2H, m), 2.49–2.59(2H, m), 2.77–2.82(2H, m), 3.11(3H, s), 3.57–3.59(2H, m), 7.16–7.38(5H, m).

#### [原料合成例79]

4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン(ACROS社、2.0g)を塩化メチレン(10ml)に溶解し、ピリジン(0.6ml)及びクロロギ酸エチル(0.8ml)を加え、室温下5時間攪拌した。反応終了後、反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(1:2))で精製することにより、4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸エチルエステル(2.03g、収率81%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.18–1.21(3H, m), 1.55–1.59(2H, m), 1.88–1.89(2H, m), 3.01–3.33(2H, m), 3.90–3.98(2H, m), 4.04–4.06(2H, m), 5.46(1H, s), 7.65–7.96(3H, m).

4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸エチルエステル(2.0g)をジメチルホルムアミドに溶解して0°Cに冷却し、水素化ナトリウム(250mg)を加え、30分攪拌した。その後、ヨウ化メチル(0.4ml)を加え、さらに30分攪拌した後、室温まで昇温させた。水を加え、塩化メチレンで3回抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にエタノール(20ml)及び6N水酸化ナトリウム水溶液(15ml)を加え、30時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、12N塩酸水で中和した後、クロロホルムで3回抽出し、有機層を乾燥し、溶媒を減圧留去して、4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メキシピペリジン(1.56g、収率93%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.14–2.18(4H, m), 2.93(3H

, s), 3. 02–3. 23 (4H, m), 7. 69–7. 81 (3H, m).

[原料合成例80]

1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピペラジン (Oakwood社、1. 36g)、5-ブromo-2-クロロベンゾトリフルオライド (東京化成社、2. 0g)、2-(ジ-tert-ホスフィノ)ビフェニル (STREM社、41mg)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (Aldrich社、62mg) 及びナトリウムtert-ブトキシド (980mg) をトルエン (10ml) に加え、60℃で3時間加熱攪拌した。反応終了後、不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (7:1–3:1)) で精製した。得られた固体に4N塩酸-酢酸エチル溶液を加えて5時間攪拌した後、ジエチルエーテルを加え、析出した固体をろ取り、1-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-2-メチルピペラジン塩酸塩 (692mg、収率32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 11–1. 23 (3H, m), 3. 01–3. 30 (5H, m), 4. 27–4. 31 (1H, m), 7. 21–7. 55 (3H, m), 9. 10 (1H, s), 9. 61 (1H, s)。

[0113] [原料合成例81]

フェニルリチウム (0. 94M、27ml) をジエチルエーテル (50ml) に溶解し、 $-78^\circ\text{C}$  に冷却し、1-ベンジル-3-メチル-4-ピペリドン (関東化学社、5g) を加え、2時間攪拌した。反応終了後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (4:1–0:1)) で精製した。得られた油状物にリン酸 (40g) 及び五酸化二リン (45g) を加え、 $100^\circ\text{C}$  で5時間加熱攪拌した。反応終了後、反応液を水にあげ、1N水酸化ナトリウムで塩基性とした後、ヘキサンで4回抽出した。有機層を水洗し、乾燥し、溶媒を減圧留去して褐色油状物を得た。この油状物を1,2-ジクロロエタンに溶解して $0^\circ\text{C}$  に冷却し、1-クロロエチルクロロホルメート (857mg) を加えた。その後、5時間加熱還流した後、反応溶液を濃縮し、メタノール (10ml) を加え、2時間加熱還流した。反応終了後、1N水酸化ナトリウム水溶液を用いて反応液を塩基性 (pH = 9) とし、クロロホルムで3回抽出し、有機層を乾燥し、溶媒を減圧留去することにより、5-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン (1. 00g、収率90%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 51 (3H, s), 2. 14–3. 05 (6H, m), 7. 16–7. 39 (5H, m).

[原料合成例82]

4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン (ACROS社、2. 2g) をテトラヒドロフラン (10ml) に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル (1. 9g) 及びトリエチルアミン (2ml) を加え、8時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル (1:1–0:1)) で精製することにより、4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチルエステル (2. 8g、収率96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 42 (9H, s), 1. 56–1. 59 (2H, m), 1. 81–1. 88 (2H, m), 3. 09–3. 11 (2H, m), 3. 86–3. 88 (2H, m), 5. 41 (1H, s), 7. 65–7. 93 (3H, m).

4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸tert-ブチルエステル (2. 8g) を塩化メチレン (20ml) に溶解して $-78^\circ\text{C}$ に冷却し、DEOXO-FLUOR (登録商標) (APOLLO社、1. 8g) を加え、2時間攪拌した。その後室温下で2時間攪拌した後、水を加え、クロロホルムで3回抽出し、有機層を乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン: 酢酸エチル (10:1–5:1)) で精製し、固体を得た。この固体に1,4-ジオキサン (20ml) 及び10%硫酸水 (5ml) を加え、 $70^\circ\text{C}$ で1. 5時間加熱攪拌した。反応終了後、1N水酸化ナトリウム水溶液で反応系を塩基性 ( $\text{pH}=9$ ) とし、クロロホルムで3回抽出し、有機層を乾燥し、溶媒を減圧留去し、4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-フルオロピペリジン (655mg、収率31%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 90–2. 08 (4H, m), 2. 71–2. 94 (4H, m), 7. 65–7. 77 (3H, m).

[原料合成例83]

実施例1の化合物 (2. 0g)、クロロギ酸エチル (0. 5ml) 及びピリジン (0. 4ml) をテトラヒドロフラン (20ml) に溶解し、2時間加熱還流した。反応終了後、反応溶液を濃縮し、水を加え、析出した固体をろ取した。この固体をアセトニトリルで洗浄することに

より、3-([4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-1-イル]カルボニルアミノ)-1H-インダゾール-1-カルボン酸エチルエステル(1.8g、収率75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.37–1.40(3H, m), 1.65(2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 3.25–3.26(2H, m), 4.13(2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 4.44–4.49(2H, m), 5.47(1H, s), 7.31–8.12(7H, m), 9.77(1H, s).

[原料合成例84]

実施例50の化合物(4.32g)より原料合成例83と同様の操作を行い、3-([4-(4-フルオロフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル]カルボニルアミノ)-1H-インダゾール-1-カルボン酸エチルエステル(3.7g、収率66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.23–1.41(2H, m), 2.50–2.56(2H, m), 3.72–3.76(2H, m), 4.20–4.21(2H, m), 4.44–4.49(2H, m), 6.20(1H, s), 7.16–8.12(8H, m), 9.85(1H, s).

[原料合成例85]

3-フルオロフェニルホウ酸(Aldrich社、632mg)より原料合成例39と同様の操作を行い、4-(3-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(666mg、収率47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.39–2.40(2H, m), 3.00–3.02(2H, m), 3.47–3.48(2H, m), 5.99(1H, s), 6.97–7.35(4H, m).

[原料合成例86]

3-メチル-2-チエニルマグネシウムブロマイド-テトラヒドロフラン溶液(Aldrich社、0.5M、22ml)より原料合成例50と同様の操作を行い、4-(3-メチル-2-チエニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩(731mg、収率34%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.25(3H, s), 2.60–2.62(2H, m), 3.25–3.26(2H, m), 3.40–3.42(2H, m), 3.71–3.72(2H, m), 5.87(1H, s), 6.91(1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 7.39(1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ).

[原料合成例87]

2-チエニルホウ酸(Aldrich社、576mg)より原料合成例39と同様の操作を行い、

4-(2-チエニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(342mg、収率56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 37-2. 38(2H, m), 2. 92-2. 94(2H, m) 3. 82-3. 83(2H, m), 6. 10(1H, s), 6. 92-7. 37(3H, m).

[原料合成例88]

4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン(Aldrich社、2. 2g)をトリフルオロメチル酢酸(10ml)に懸濁させ、80℃で5時間加熱攪拌した。反応終了後、反応液を室温まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、酢酸エチルで抽出し、有機層を乾燥し、溶媒を減圧留去して、4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(791mg、収率67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 45-2. 57(2H, m), 3. 12-3. 16(2H, m), 3. 58-3. 60(2H, m), 6. 34-6. 36(1H, m), 7. 58-7. 66(2H, m), 7. 76-7. 78(2H, m).

[原料合成例89]

1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-ピペリドン(Aldrich社、1. 03g)及び3-フルオロフェニルマグネシウムブロミド(東京化成社、1M、6ml)より原料合成例50と同様の操作を行い、3-(3-フルオロフェニル)ピペリジン-3-オール塩酸塩(450mg、収率38%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 69-1. 75(2H, m), 1. 95-2. 09(2H, m), 2. 95-3. 00(2H, m), 3. 16-3. 30(4H, m), 5. 99(1H, s), 7. 10-7. 16(1H, m), 7. 37-7. 45(3H, m), 8. 33(1H, s), 9. 51(1H, s).

[原料合成例90]欠番。

[0114] [原料合成例91]

2-ヨードトルエン(東京化成社、5. 0g)より原料合成例59と同様の操作を行い、4-(2-メチルフェニル)ピペリジン-4-オール(1. 3g、収率28%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 71(2H, d,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 1. 80-1. 90(2H, m), 2. 55(3H, s), 2. 73(2H, d,  $J=12.0\text{Hz}$ ), 4. 64(1H, s), 7. 09-7. 15(2H, m), 7. 36-7. 38(1H, m).

[原料合成例92]

3-ブロモ-4-フルオロトルエン(東京化成社、5. 2g)より原料合成例59と同様の操作を行い、4-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)ピペリジン-4-オール(1. 2g、収率21%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 43–1. 47(2H, m), 1. 99–2. 08(2H, m), 2. 28(3H, s), 2. 68–2. 72(2H, m), 2. 89–2. 97(2H, m), 4. 94(1H, s), 6. 92–7. 04(2H, m), 7. 40–7. 43(1H, m).

[原料合成例93]

2-クロロ-6-ヨードトルエン(東京化成社、2. 1g)より原料合成例59と同様の操作を行い、4-(3-クロロ-2-メチルフェニル)ピペリジン-4-オール(355mg、収率19%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 76–1. 93(4H, m), 2. 60(3H, s), 2. 76–2. 80(2H, m), 2. 95–3. 04(2H, m), 4. 94(1H, s), 7. 14–7. 19(1H, m), 7. 32–7. 39(2H, m).

[原料合成例94]

2-クロロ-4-ヨードトルエン(東京化成社、5. 0g)より原料合成例59と同様の操作を行い、4-(3-クロロ-4-メチルフェニル)ピペリジン-4-オール(86mg、収率2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 68–1. 72(2H, m), 2. 06–2. 17(2H, m), 2. 31(3H, s), 3. 08–3. 15(4H, m), 5. 47(1H, s), 7. 27(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7. 35(1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7. 46(1H, s).

[原料合成例95]

2-フルオロ-4-ヨードトルエン(LANCASTER社、5. 2g)より原料合成例59と同様の操作を行い、4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)ピペリジン-4-オール(1. 5g、収率34%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 45–1. 49(2H, m), 1. 71–1. 80(2H, m), 2. 19(3H, s), 2. 70–2. 74(2H, m), 2. 86–2. 94(2H, m), 4. 85(1H, s), 7. 13–7. 23(3H, m).

[原料合成例96]

2-ブロモ-6-フルオロトルエン(LANCASTER社、2.1g)より原料合成例43と同様の操作を行い、4-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン-4-オール(970mg、収率41%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.72–1.89(4H, m), 2.45(3H, m), 2.73–2.77(2H, m), 2.93–3.02(2H, m), 4.85(1H, s), 6.99–7.04(1H, m), 7.12–7.24(2H, m).

[原料合成例97]

4-フルオロ-2-ヨードトルエン(LANCASTER社、5.1g)より原料合成例59と同様の操作を行い、4-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)ピペリジン-4-オール(1.2g、収率27%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.62–1.66(2H, m), 1.83–1.93(2H, m), 2.51(3H, s), 2.72–2.75(2H, m), 2.91–2.99(2H, m), 4.80(1H, s), 6.90–6.96(1H, m), 7.10–7.21(2H, m).

[原料合成例98]

2-フルオロ-5-ヨードトルエン(LANCASTER社、5.0g)より原料合成例59と同様の操作を行い、4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)ピペリジン-4-オール(935mg、収率21%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.47–1.51(2H, m), 1.72–1.78(2H, m), 2.22(3H, s), 2.71–2.75(2H, m), 2.87–2.95(2H, m), 4.79(1H, s), 7.01–7.07(1H, m), 7.25–7.30(1H, m), 7.33–7.36(1H, m).

[原料合成例99]

4-ヨードトルエン(東京化成社、5.0g)より原料合成例59と同様の操作を行い、4-(4-メチルフェニル)ピペリジン-4-オール(1.3g、収率29%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.48(2H, d,  $J=12.3\text{Hz}$ ), 1.72–1.80(2H, m), 2.26(3H, s), 2.72(2H, d,  $J=12.3\text{Hz}$ ), 2.88–2.96(2H, m), 4.70(s, 1H), 7.11(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.33(2H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ).



## [原料合成例100]

3-ブロモ-5-フルオロトルエン (APOLLO社、4.9g) より原料合成例43と同様の操作を行い、4-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)ピペリジン-4-オール (962mg、収率19%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.48–1.52 (2H, m), 1.74–1.88 (2H, m), 2.32 (3H, s), 2.76–2.80 (2H, m), 2.89–2.93 (2H, m), 4.95 (1H, s), 6.83–6.87 (1H, m), 7.01–7.04 (1H, m), 7.09 (1H, s)。

## [0115] [原料合成例101]

2-ブロモ-p-キシレン (東京化成社、5.0g) より原料合成例43と同様の操作を行い、4-(2,5-ジメチルフェニル)ピペリジン-4-オール (3.12g、収率58%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.68 (2H, d,  $J=12.5\text{Hz}$ ), 1.79–1.88 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.70 (2H, d,  $J=12.5\text{Hz}$ ), 2.91–3.00 (2H, m), 4.54 (1H, s), 6.90 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.97 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.20 (1H, s)。

## [原料合成例102]

3-アミノ-2-メチルベンゾトリフルオライド (Aldrich社、5.25g) を濃塩酸 (20ml)、水 (20ml) の混合液に加え、氷冷下、亜硝酸ナトリウム (3.31g) を水 (10ml) に溶かして滴下した後、 $0^\circ\text{C}$  で1時間攪拌した。この反応液にヨウ化カリウム (9.95g) を水 (20ml) に溶かして加え、 $-4^\circ\text{C}$  で2時間攪拌した。6N水酸化ナトリウム水溶液を加えpHを11以上とし、チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄し、乾燥した後溶媒を減圧留去して褐色油状物を得た。この油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン) で精製することにより、3-ヨード-2-メチルベンゾトリフルオライド (6.28g、収率73%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.52 (3H, s), 7.16 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.18 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ )。

3-ヨード-2-メチルベンゾトリフルオライド (6.28g) より原料合成例59と同様の操作を行い、4-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-オール (2.18g、収率32%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.76–1.91 (4H, m), 2.69–2.78 (2H, m), 2.71 (3H, s), 2.94–3.04 (2H, m), 4.91 (1H, s), 7.34 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.57 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.70 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ).

[原料合成例103]

3-アミノ-4-メチルベンゾトリフルオライド (Aldrich社、5.90g) より原料合成例102と同様の操作を行い、3-ヨード-4-メチルベンゾトリフルオライド (7.46g、収率77%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.45 (3H, s), 7.55 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.11 (1H, s).

3-ヨード-4-メチルベンゾトリフルオライド (7.46g) より原料合成例59と同様の操作を行い、4-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-4-オール (2.79g、収率41%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.62–1.70 (2H, m), 1.87–1.97 (2H, m), 2.63 (3H, s), 2.70–2.78 (2H, m), 2.91–3.01 (2H, m), 4.90 (1H, s), 7.34 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.47 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.73 (1H, s).

[原料合成例104]

4-ヨード-*o*-キシレン (東京化成社、5g) より原料合成例59と同様の操作で合成し、4-(3,4-ジメチルフェニル)ピペリジン-4-オール (2.42g、収率66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.45–1.48 (2H, m), 1.71–1.79 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.68–2.71 (2H, m), 2.87–2.94 (2H, m), 5.74 (1H, s), 7.03–7.21 (3H, m).

[原料合成例105]

5-ヨード-*m*-キシレン (東京化成社、5g) より原料合成例59と同様の操作で合成し、4-(3,5-ジメチルフェニル)ピペリジン-4-オール (1.78g、収率48%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.46–1.49 (2H, m), 1.73–1.80 (2H, m), 2.25 (6H, m), 2.71–2.74 (2H, m), 2.88–2.95 (2H, m), 5.73 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.06 (2H, m).

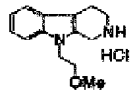
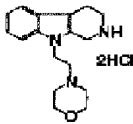
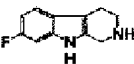

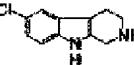
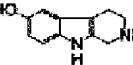
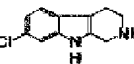
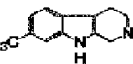
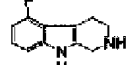

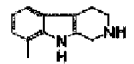
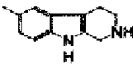
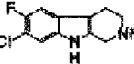

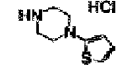

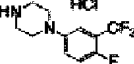
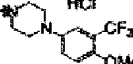
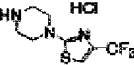
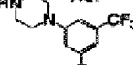
## [原料合成例106]

3-ヨード-o-キシレン(東京化成社、5g)より原料合成例59と同様の操作で合成し、4-(2,3-ジメチルフェニル)ピペリジン-4-オール(1.46g、収率39%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.75–1.98 (4H, m), 2.20 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.72–2.75 (2H, m), 2.92–2.99 (2H, m), 5.75 (1H, s), 6.98–7.25 (3H, m)。

[0116] 以下に各原料合成例化合物の構造式を示す。

[0117] [化12]

原料合成例 1		原料合成例 2	
原料合成例 3		原料合成例 4	
原料合成例 5		原料合成例 6	
原料合成例 7		原料合成例 8	
原料合成例 9		原料合成例 10	
原料合成例 11		原料合成例 12	
原料合成例 13		原料合成例 14	
原料合成例 15		原料合成例 16	
原料合成例 17		原料合成例 18	
原料合成例 19		原料合成例 20	

[0118] [化13]

原料合成例 21		原料合成例 22	
原料合成例 23		原料合成例 24	
原料合成例 25		原料合成例 26	
原料合成例 27		原料合成例 28	
原料合成例 29		原料合成例 30	
原料合成例 31		原料合成例 32	
原料合成例 33		原料合成例 34	
原料合成例 35		原料合成例 36	
原料合成例 37		原料合成例 38	
原料合成例 39		原料合成例 40	
原料合成例 41		原料合成例 42	

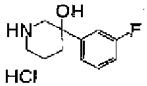
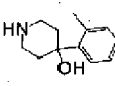
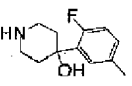
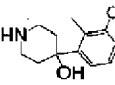
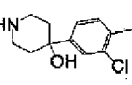
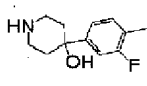
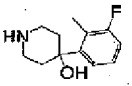
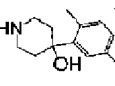
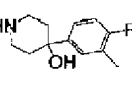
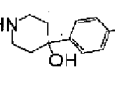
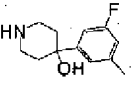
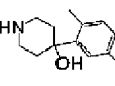
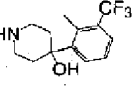
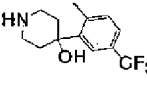
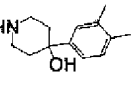
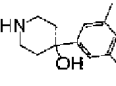
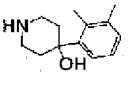
[0119] [化14]

原料合成例 43		原料合成例 44	
原料合成例 45		原料合成例 46	
原料合成例 47		原料合成例 48	
原料合成例 49		原料合成例 50	
原料合成例 51		原料合成例 52	
原料合成例 53		原料合成例 54	
原料合成例 55		原料合成例 56	
原料合成例 57		原料合成例 58	
原料合成例 59		原料合成例 60	
原料合成例 61		原料合成例 62	
原料合成例 63		原料合成例 64	
原料合成例 65		原料合成例 66	

[0120] [化15]

原料合成例 67		原料合成例 68	
原料合成例 69		原料合成例 70	
原料合成例 71		原料合成例 72	
原料合成例 73		原料合成例 74	
原料合成例 75		原料合成例 76	
原料合成例 77		原料合成例 78	
原料合成例 79		原料合成例 80	
原料合成例 81		原料合成例 82	
原料合成例 83		原料合成例 84	
原料合成例 85		原料合成例 86	
原料合成例 87		原料合成例 88	

## [0121] [化16]

原料合成例 89		原料合成例 90	欠番
原料合成例 91		原料合成例 92	
原料合成例 93		原料合成例 94	
原料合成例 95		原料合成例 96	
原料合成例 97		原料合成例 98	
原料合成例 99		原料合成例 100	
原料合成例 101		原料合成例 102	
原料合成例 103		原料合成例 104	
原料合成例 105		原料合成例 106	

## [0122] [実施例1]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (Tetrahedron, 1976, 32(4), 493.に記載の方法で合成) (200mg) 及び4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン (ACROS社、272mg) をジメチルスルホキシド (2ml) に溶解した。この溶液にフッ化カリウム-アルミナ (Aldrich社、40wt%、200mg) を加えて、100℃で2時間加熱撹拌した。反応終了後、固形物をろ過し、メタノールで固形物を洗浄した。ろ液を濃縮し、1N塩酸水を加えて析出した固体をろ取し、減圧乾燥した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、乾燥することにより、4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (280mg、収率66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.61 (2H, d,  $J=12.5\text{Hz}$ ), 1.5

9-1. 63 (2H, m), 3. 18-3. 26 (2H, m), 4. 09 (2H, d, J=12. 5Hz), 5. 45 (1H, s), 6. 97-7. 99 (7H, m), 8. 96 (1H, s), 12. 43 (1H, s). MS (ESI) m/z: 439 [M+H]<sup>+</sup>.

[実施例2]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (202mg) 及び4-ヒドロキシ-4-フェニルピペリジン (東京化成社、175mg) より実施例1と同様の操作を行い、4-ヒドロキシ-4-フェニル-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (331mg、収率10%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1. 62-1. 64 (2H, m), 1. 89-1. 96 (2H, m), 3. 23-3. 31 (2H, m), 4. 06-4. 10 (2H, m), 5. 11 (1H, s), 7. 02-7. 63 (9H, m), 8. 97 (1H, s), 12. 46 (1H, s). MS (ESI) m/z: 337 [M+H]<sup>+</sup>.

[実施例3]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (200mg) 及び4-ヒドロキシ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン (ACROS社、238mg) より実施例1と同様の操作を行い、4-ヒドロキシ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (197mg、収率50%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1. 62 (1H, d, J=12. 5Hz), 1. 94-1. 96 (2H, m), 3. 24-3. 31 (2H, m), 4. 09 (2H, d, J=12. 5Hz), 5. 36 (1H, s), 7. 00-7. 85 (8H, m), 8. 96 (1H, s), 12. 43 (1H, s). MS (ESI) m/z: 405 [M+H]<sup>+</sup>.

[実施例4]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (199mg) 及び4-(クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン (東京化成社、205mg) より実施例1と同様の操作を行い、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (360mg、収率78%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1. 60-1. 64 (2H, m), 1. 89 (2H, m), 3. 25-3. 39 (2H, m), 4. 04-4. 09 (2H, m), 5. 27 (1H, s), 7. 02-7.



62 (8H, m), 9.56 (1H, s), 12.46 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 371  $[M+H]^+$ .

[実施例5]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (226mg) 及び 4-(フルオロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン (Oakwood社、220mg) より実施例1と同様の操作を行い、4-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (340mg、収率21%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.62–1.66 (2H, m), 1.88–1.95 (2H, m), 3.22–3.25 (2H, m), 4.10–4.15 (2H, m), 5.51 (1H, s), 7.02–7.73 (8H, m), 8.94 (1H, s), 12.43 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 355  $[M+H]^+$ .

[実施例6]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (3.6g) 及び原料合成例45の化合物 (5.6g) より実施例1と同様の操作を行い、4-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (2.8g、収率37%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.61–1.66 (2H, m), 1.89–1.98 (2H, m), 3.21–3.30 (2H, m), 4.07–4.11 (2H, m), 5.24 (1H, s), 6.99–7.64 (7H, m), 8.95 (1H, s), 12.43 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 423  $[M+H]^+$ .

[実施例7]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (300mg) 及び原料合成例46の化合物 (494mg) より実施例1と同様の操作を行い、4-ヒドロキシ-4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (276mg、収率47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.80 (2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 2.07–2.09 (2H, m), 4.11 (2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 5.18 (1H, s), 7.00–7.79 (8H, m), 8.96 (1H, s), 12.45 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 405  $[M+H]^+$ .

[実施例8]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(205mg)及び原料合成例47の化合物(380mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-ヒドロキシ-4-[3-(トリフルオロメトキシ)フェニル]-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(113mg、収率27%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.63(2H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 1.62–1.66(2H, m), 3.25–3.26(2H, m), 4.12(2H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 5.33(1H, s), 7.01–7.64(8H, m), 8.96(1H, s), 12.44(1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 421  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例9]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(300mg)及び原料合成例48の化合物(460mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(278mg、収率45%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.64(2H, d,  $J=12.6\text{Hz}$ ), 1.94–1.97(2H, m), 3.22–3.24(2H, m), 4.11(2H, d,  $J=12.6\text{Hz}$ ), 5.43(1H, s), 7.00–7.89(7H, m), 8.97(1H, s), 12.44(1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 423  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例10]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(300mg)及び原料合成例49の化合物(518mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-ヒドロキシ-4-[4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(164mg、収率27%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.65(2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 1.93–1.95(2H, m), 2.54(3H, s), 3.16–3.19(2H, m), 4.11(2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 5.40(1H, s), 7.00–7.71(7H, m), 8.98(1H, s), 12.46(1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 419  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0123] [実施例11]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(239mg)及び原料合成例50の化合

物(270mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-(3-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(185mg、収率45%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 61–1. 66 (2H, m), 1. 89–1. 98 (2H, m), 3. 21–3. 30 (2H, m), 4. 07–4. 11 (2H, m), 5. 24 (1H, s), 6. 99–7. 64 (8H, m), 8. 94 (1H, s), 12. 43 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 355 [ $M+H$ ] $^+$ .

#### [実施例12]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(5. 3g)、原料合成例51の化合物(6. 6g)及び1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン(以下DBU、5. 9ml)をジオキサソ(100ml)に溶解し、8時間過熱還流した。反応終了後、反応液を濃縮し、残渣に水を加え、析出した固体をろ取した。この固体をメタノール-水(10:1)を用いて再結晶することにより、4-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(6. 8g、収率70%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 61 (2H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 1. 93–1. 94 (2H, m), 3. 19–3. 23 (2H, m), 4. 10 (2H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 5. 39 (1H, s), 6. 99–7. 65 (7H, m), 8. 95 (1H, s), 12. 45 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 373 [ $M+H$ ] $^+$ .

#### [実施例13]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(287mg)及び原料合成例52の化合物(356mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-ヒドロキシ-4-(3-ピリジル)-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(307mg、収率65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 68 (2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 1. 92–1. 93 (2H, m), 3. 24–3. 25 (2H, m), 4. 09 (2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 5. 32 (1H, s), 7. 00–8. 97 (8H, m), 9. 00 (1H, s), 12. 44 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 338 [ $M+H$ ] $^+$ .

#### [実施例14]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(205mg)及び原料合成例53の化合

物(259mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-(5-クロロ-2-チエニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(93mg、収率25%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 78(2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 1. 88–1. 89(2H, m), 3. 22–3. 33(2H, m), 4. 02(2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 5. 80(1H, s), 6. 86–7. 61(6H, m), 8. 98(1H, s), 12. 45(1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [実施例15]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(385mg)及び原料合成例54の化合物(516mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(148mg、収率20%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 62(2H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 1. 92–1. 93(2H, m), 3. 23–3. 33(2H, m), 4. 09(2H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 5. 32(1H, s), 7. 00–7. 70(7H, m), 8. 96(1H, s), 12. 45(1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [実施例16]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(290mg)及び原料合成例55の化合物(398mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-ヒドロキシ-4-(3,4,5-トリフルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(184mg、収率34%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 60(2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 1. 91–1. 93(2H, m), 3. 18–3. 24(2H, m), 4. 10(2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 5. 48(1H, s), 6. 99–7. 65(6H, m), 8. 96(1H, s), 12. 46(1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 391 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [実施例17]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(300mg)及び原料合成例56の化合物(402mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-

ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(490mg、収率86%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.62(2H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 1.92–1.93(2H, m), 3.21–3.23(2H, m), 4.08(2H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 5.35(1H, s), 7.01–7.64(7H, m), 8.96(1H, s), 12.44(1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [実施例18]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(210mg)及び原料合成例57の化合物(120mg)より実施例12と同様の操作を行い、4-[4-フルオロ-2-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(137mg、収率46%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.79(2H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 2.02–2.07(2H, m), 3.28–3.29(2H, m), 4.09(2H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 5.66(1H, s), 7.00–7.83(7H, m), 8.94(1H, s), 12.44(1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [実施例19]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(300mg)及び原料合成例58の化合物(400mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-(5-ブロモ-3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(100mg、収率10%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.61(2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 2.06–2.18(1H, s), 3.16–3.27(2H, m), 4.09(2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 5.67(1H, s), 6.99–7.81(6H, m), 9.00(1H, s), 12.43(1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 468 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [実施例20]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(750mg)及び原料合成例59の化合物(1.0g)より実施例1と同様の操作を行い、4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(635mg、収率45

%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.65 (2H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 2.03–2.09 (2H, m), 3.24–3.33 (2H, m), 4.09 (2H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 5.51 (1H, s), 7.00–7.68 (7H, m), 8.99 (1H, s), 12.43 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 489  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0124] [実施例21]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (840mg) 及び原料合成例60の化合物 (1.2g) より実施例1と同様の操作を行い、4-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (703mg、収率36%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.63 (2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 1.90–1.96 (2H, m), 3.20–3.26 (2H, m), 4.09 (2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 5.34 (1H, s), 6.99–7.74 (7H, m), 8.93 (1H, s), 12.42 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 405  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例22]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (950mg) 及び原料合成例61の化合物 (1.27g) より実施例1と同様の操作を行い、4-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (836mg、収率46%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.62 (2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 1.91–1.94 (2H, m), 3.20–3.26 (2H, m), 4.10 (2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 5.38 (1H, s), 6.99–7.65 (7H, m), 8.93 (1H, s), 12.42 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 389  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例23]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (888mg) 及び原料合成例62の化合物 (1.36g) より実施例1と同様の操作を行い、4-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (912mg、収率55%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 61 (2H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 1. 86–1. 89 (2H, m), 2. 31 (3H, s), 3. 21–3. 24 (2H, m), 4. 07 (2H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 5. 19 (1H, s), 6. 99–7. 64 (7H, m), 8. 93 (1H, s), 12. 42 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 385  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例24]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (114mg) 及び原料合成例63の化合物 (130mg) より実施例1と同様の操作を行い、4-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (130mg、収率64%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 63 (2H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 1. 92–1. 96 (2H, m), 3. 22–3. 23 (2H, m), 4. 09 (2H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 5. 25 (1H, s), 6. 99–7. 64 (8H, m), 8. 93 (1H, s), 12. 42 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 371  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例25]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (821mg) 及び原料合成例64の化合物 (1. 0g) より実施例1と同様の操作を行い、4-ヒドロキシ-4-(2-ナフチル)-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (618mg、収率40%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 75 (2H, d,  $J=12.9\text{Hz}$ ), 2. 03–2. 08 (2H, m), 3. 33–3. 36 (2H, m), 4. 13 (2H, d,  $J=12.9\text{Hz}$ ), 7. 01–8. 01 (11H, m), 8. 97 (1H, s), 12. 40 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 387  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例26]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (630mg) 及び原料合成例65の化合物 (717mg) より実施例12と同様の操作を行い、4-(2-クロロピリジン-4-イル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (737mg、収率66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 62 (2H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 1. 92–1. 95 (2H, m), 3. 23–3. 26 (2H, m), 4. 12 (2H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 5. 51 (1H, s), 7. 00–7. 65 (6H, m), 8. 36–8. 37 (1H, m), 8. 95 (1H, s), 12. 47

(1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 372  $[M+H]^+$ .

[実施例27]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(714mg)及び原料合成例66の化合物(1.0g)より実施例12と同様の操作を行い、4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(936mg、収率65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.62 (2H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 1.87–1.91 (2H, m), 3.21–3.27 (2H, m), 4.05 (2H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 5.03 (1H, s), 5.98 (2H, s), 6.84–7.63 (7H, m), 8.91 (1H, s), 12.41 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 381  $[M+H]^+$ .

[実施例28]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(904mg)及び原料合成例67の化合物(1.0g)より実施例12と同様の操作を行い、4-ヒドロキシ-4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(992mg、収率64%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.63 (2H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 1.88–1.94 (2H, m), 2.32 (3H, s), 3.23–3.33 (2H, m), 4.06 (2H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 5.02 (1H, s), 7.00–7.64 (8H, m), 8.92 (1H, s), 12.42 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 351  $[M+H]^+$ .

[実施例29]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(448mg)及び原料合成例68の化合物(484mg)より実施例12と同様の操作を行い、4-(3-シアノフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(607mg、収率79%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.64 (2H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 1.96–1.97 (2H, m), 3.23–3.24 (2H, m), 4.11 (2H, d,  $J=12.4\text{Hz}$ ), 5.35 (1H, s), 7.00–7.95 (8H, m), 8.94 (1H, s), 12.42 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 362  $[M+H]^+$ .

[実施例30]



1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(924mg)及び原料合成例69の化合物(1.21g)より実施例12と同様の操作を行い、4-ヒドロキシ-4-[3-(メチルチオ)フェニル]-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(1.19g、収率69%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.63(2H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 1.88–1.96(2H, m), 3.22–3.23(2H, m), 4.08(2H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 5.11(1H, s), 6.99–7.64(8H, m), 8.91(1H, s), 12.40(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 383 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0125] [実施例31]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(1.20g)及び原料合成例70の化合物(1.46g)より実施例12と同様の操作を行い、4-(3-エチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(1.64g、収率76%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.17–1.21(3H, m), 1.63(2H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 1.91–1.95(2H, m), 3.23–3.25(2H, m), 4.07(2H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 5.03(1H, s), 6.99–7.64(8H, m), 8.93(1H, s), 12.42(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 365 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例32]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(377mg)及び原料合成例71の化合物(576mg)より実施例12と同様の操作を行い、4-(1-アセチル-2,3-ジヒドロインドール-5-イル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(521mg、収率69%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.63–1.79(4H, m), 3.12–3.14(2H, m), 3.81–3.82(2H, m), 4.19–4.23(2H, m), 4.84(1H, s), 6.98–8.06(7H, m), 8.89(1H, s), 12.40(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 420 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例33]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(291mg)及び原料合成例72の化合

物(423mg)より実施例12と同様の操作を行い、4-(2,5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(491mg、収率85%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.47(2H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 2.65–2.66(2H, m), 3.24–3.25(2H, m), 4.10(2H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 5.54(1H, s), 6.99–7.87(7H, m), 9.02(1H, s), 12.43(1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 405 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [実施例34]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(146mg)及び原料合成例73の化合物(247mg)より実施例12と同様の操作を行い、4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(304mg、収率91%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.64–1.68(2H, m), 2.05–2.13(2H, m), 3.22–3.30(2H, m), 4.13–4.17(2H, m), 5.63(1H, s), 7.02–8.20(7H, m), 8.98(1H, s), 12.45(1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 473 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [実施例35]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(145mg)及び原料合成例74の化合物(204mg)より実施例12と同様の操作を行い、4-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(227mg、収率90%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.58–1.62(2H, m), 2.19–2.26(2H, m), 3.23–3.27(2H, m), 4.08–4.12(2H, m), 5.69(1H, s), 7.03–8.03(7H, m), 9.04(1H, s), 12.46(1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [実施例36]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(145mg)及び原料合成例75の化合物(128mg)より実施例12と同様の操作を行い、4-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)

フェニル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(10 mg、収率37%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 51–1. 52 (2H, m), 2. 72 (2H, m), 3. 23–3. 30 (2H, m), 4. 12–4. 16 (2H, m), 5. 72 (1H, s), 7. 03–8. 22 (6H, m), 9. 07 (1H, s), 12. 47 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 439  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例37]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(422mg)及び原料合成例76の化合物(610mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-{4-クロロ-3-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(508mg、収率56%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 0. 97–1. 01 (6H, m), 1. 63 (2H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 2. 52–2. 54 (2H, m), 3. 22–3. 25 (2H, m), 3. 60 (2H, s), 4. 07 (2H, d,  $J=9.6\text{Hz}$ ), 5. 22 (1H, s), 6. 99–7. 67 (7H, m), 9. 00 (1H, s), 12. 46 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 456  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例38]

4-シアノ-4-フェニルピペリジン塩酸塩(Aldrich社、217mg)をジメチルスルホキシド(3ml)に溶解し、DBU(0. 16ml)を加え、室温で30分攪拌した後、1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(200mg)及びフッ化カリウム-アルミナ(40wt%、200mg)を加え、以下の操作を実施例1と同様に行い、4-シアノ-4-フェニル-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(253mg、収率75%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 93–2. 07 (2H, m), 2. 21 (2H, d,  $J=12.9\text{Hz}$ ), 3. 11–3. 20 (2H, m), 4. 40 (2H, d,  $J=12.9\text{Hz}$ ), 7. 02 (1H, m), 7. 30–7. 65 (8H, m), 9. 17 (1H, s), 12. 50 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 346  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例39]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(142mg)及び原料合成例29の化合物(198mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-シアノ-4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(179mg、収率49%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 98–2. 07 (2H, m), 2. 20–2. 24 (2H, m), 3. 10–3. 18 (2H, m), 4. 37–4. 41 (2H, m), 7. 00–7. 04 (1H, m), 7. 28–7. 34 (3H, m), 7. 40–7. 42 (1H, m), 7. 63–7. 67 (3H, m), 9. 15 (1H, s), 12. 49 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 364  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例40]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (181mg) 及び原料合成例30の化合物 (262mg) より実施例1と同様の操作を行い、4-シアノ-4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (83mg、収率25%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 98–2. 03 (2H, m), 2. 36 (2H, d,  $J=13.7\text{Hz}$ ), 3. 14–3. 22 (2H, m), 4. 36 (2H, d,  $J=13.7\text{Hz}$ ), 7. 00–7. 06 (2H, m), 7. 17 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7. 29–7. 42 (3H, m), 7. 62 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 9. 14 (1H, s), 12. 49 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 376  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0126] [実施例41]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (225mg) 及び原料合成例31の化合物 (320mg) より実施例1と同様の操作を行い、4-シアノ-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (195mg、収率43%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 05–2. 14 (2H, m), 2. 25 (2H, d,  $J=13.5\text{Hz}$ ), 3. 12–3. 21 (2H, m), 4. 42 (2H, d,  $J=13.5\text{Hz}$ ), 7. 02 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7. 31 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7. 41 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7. 65 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7. 85 (4H, m), 9. 17 (1H, s), 12. 49 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 414  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例42]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (180mg) 及び原料合成例32の化合物 (260mg) より実施例1と同様の操作を行い、4-シアノ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (20mg、収率6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.11–2.15 (2H, m), 2.26–2.30 (2H, m), 3.09–3.29 (2H, m), 4.40–4.45 (2H, m), 7.00–7.04 (1H, m), 7.28–7.33 (1H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.73–7.78 (2H, m), 7.92–7.97 (2H, m), 9.15 (1H, s), 12.49 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 414  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例43]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (180mg) 及び原料合成例33の化合物 (260mg) より実施例1と同様の操作を行い、4-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (0.14g、収率44%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.04–2.13 (2H, m), 2.31 (2H, d,  $J=13.7\text{Hz}$ ), 3.15–3.24 (2H, m), 4.39 (2H, d,  $J=13.7\text{Hz}$ ), 7.01–7.02 (1H, m), 7.04–7.64 (7H, m), 9.17 (1H, s), 12.50 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 364  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例44]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (52mg) 及び原料合成例34の化合物 (74mg) より実施例1と同様の操作を行い、4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-シアノ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (40mg、収率35%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.11 (2H, t,  $J=12.5\text{Hz}$ ), 2.28 (2H, d,  $J=13.5\text{Hz}$ ), 3.14 (2H, t,  $J=12.5\text{Hz}$ ), 4.42 (2H, d,  $J=13.5\text{Hz}$ ), 7.02 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.30 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.83–7.87 (1H, m), 7.94–7.99 (2H, m), 9.15 (1H, s), 12.50 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 448  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例45]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (230mg) 及び原料合成例35の化合物 (400mg) より実施例1と同様の操作を行い、4-シアノ-4-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (110mg、収率22%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.13 (2H, t,  $J=12.9\text{Hz}$ ), 2.32 (2H, d,  $J=13.8\text{Hz}$ ), 3.14 (2H, t,  $J=13.8\text{Hz}$ ), 4.42 (2H, d,  $J=13.8\text{Hz}$ ), 7.02 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.30 (1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.41 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.65 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.76–7.89 (3H, m), 9.14 (1H, s), 12.48 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 432  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例46]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (266mg) 及び原料合成例36の化合物 (250mg) より実施例1と同様の操作を行い、4-(5-ブロモ-2-チエニル)-4-シアノ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (161mg、収率29%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.96–2.04 (2H, m), 3.56 (2H, d,  $J=13.8\text{Hz}$ ), 3.11–3.19 (2H, m), 4.29 (2H, d,  $J=13.8\text{Hz}$ ), 6.99–7.04 (1H, m), 7.16–7.42 (4H, m), 7.60–7.63 (1H, m), 9.17 (1H, s), 12.49 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 431  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例47]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (200mg) 及び原料合成例37の化合物 (320mg) より実施例1と同様の操作を行い、4-シアノ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (0.24g、収率63%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.05 (2H, t,  $J=12.9\text{Hz}$ ), 2.27 (2H, d,  $J=13.5\text{Hz}$ ), 3.13 (2H, t,  $J=12.9\text{Hz}$ ), 4.39 (2H, d,  $J=13.5\text{Hz}$ ), 6.99–7.04 (1H, m), 7.28–7.42 (5H, m), 7.63–7.66 (1H, m), 9.14 (1H, s), 12.48 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 382  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例48]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (192mg)、原料合成例38の化合物 (314mg) 及びDBU (0.31ml) をジメチルスルホキシド (3ml) に加え、95℃で4時間攪拌した。反応液をメタノール (4ml) で希釈し室温で1N塩酸水と水を加え、1時間攪拌し析出した固体をろ取した。得られた固体をアセトニトリルでけん洗し、4-(4-ブロ

モ-2-クロロフェニル)-4-シアノ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(205mg、収率48%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.04(2H, t,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 2.47–2.60(2H, m), 3.19(2H, t,  $J=9.3\text{Hz}$ ), 4.38–4.43(2H, m), 7.01(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.30(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.41(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.52(1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.61–7.70(2H, m), 7.90(1H, s), 9.18(1H, s), 12.50(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 459 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例49]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(148mg)及び4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩(東京化成社、197mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(152mg、収率66%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.54–2.57(2H, m), 3.71–3.75(2H, m), 4.19–4.20(2H, m), 6.24(1H, s), 6.99–7.03(1H, m), 7.28–7.42(5H, m), 7.48–7.50(2H, m), 7.60–7.63(1H, m), 9.03(1H, s), 12.49(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 319 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例50]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(200mg)及び4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩(ACROS社、208mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(256mg、収率78%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.51–2.54(2H, m), 3.70–3.74(2H, m), 4.18–4.19(2H, m), 6.22(1H, s), 6.99–7.03(1H, m), 7.16–7.22(2H, m), 7.27–7.32(1H, m), 7.40–7.42(1H, m), 7.51–7.56(2H, m), 7.60–7.63(1H, m), 9.03(1H, s), 12.49(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0127] [実施例51]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(209mg)及び4-(4-クロロフェニル

)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン塩酸塩(ACROS社、242mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-(4-クロロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(274mg、収率76%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.50–2.54 (2H, m), 3.14–3.79 (2H, m), 4.13–4.20 (2H, m), 6.29 (1H, s), 6.98–7.03 (1H, m), 7.27–7.32 (1H, m), 7.39–7.43 (3H, m), 7.51–7.54 (2H, m), 7.60–7.63 (1H, m), 9.04 (1H, s), 12.49 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 353  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例52]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(205mg)及び4-(2-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(J.Med.Chem., 35, 22, 1992, 4020–4026.に記載の方法で合成、266mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-(2-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(100mg、収率30%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.54–2.55 (2H, m), 3.70–3.73 (2H, m), 4.19–4.20 (2H, m), 6.34 (1H, s), 6.99–7.62 (8H, m), 9.04 (1H, s), 12.49 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 337  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例53]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(205mg)及び原料合成例39の化合物(254mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(81mg、収率15%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.51–2.54 (2H, m), 3.69–3.72 (2H, m), 4.19–4.20 (2H, m), 6.31 (1H, s), 6.99–7.70 (7H, m), 9.04 (1H, s), 12.49 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 371  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例54]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(205mg)及び4-(4-メトキシフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(J.Med.Chem., 35, 22, 1992, 4020–4026.に記載の方法で合成、266mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-(4-メトキシフェニル



-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(71mg、収率20%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.53–2.54(2H, m), 3.70–3.75(2H, m), 4.10–4.20(8H, m), 6.14(1H, s), 6.99–7.75(8H, m), 9.00(1H, s), 12.46(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 349  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例55]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(160mg)及び原料合成例85の化合物(238mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-(3-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(8mg、収率3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.52–2.54(2H, m), 3.70–3.74(2H, m), 4.19–4.20(2H, m), 6.32(1H, s), 6.92–7.59(8H, m), 9.03(1H, s), 12.42(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 337  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例56]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(205mg)及び原料合成例40の化合物(261mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-(2,3-ジフルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(68mg、収率19%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.50–2.53(2H, m), 3.70–3.73(2H, m), 4.20–4.21(2H, m), 6.13(1H, s), 7.00–7.63(7H, m), 9.05(1H, s), 12.49(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 355  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例57]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(205mg)及び原料合成例41の化合物(224mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(7mg、収率2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.66–3.69(2H, m), 4.15–4.16(2H, m), 6.01(1H, s), 6.96–7.61(7H, m), 9.01(1H, s), 12.47(1

H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 355  $[M+H]^+$ .

[実施例58]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (300mg) 及び原料合成例42の化合物 (526mg) より実施例1と同様の操作を行い、4-(5-クロロ-2-チエニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (14mg、収率3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3. 68–3. 70 (2H, m), 4. 14–4. 15 (2H, m), 6. 11 (1H, s), 6. 98–7. 60 (6H, m), 9. 06 (1H, s), 12. 49 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 359  $[M+H]^+$ .

[実施例59]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (300mg) 及び原料合成例86の化合物 (378mg) 実施例1と同様の操作を行い、4-(3-メチル-2-チエニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (221mg、収率45%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 24 (3H, s), 3. 66–3. 70 (2H, m), 4. 16–4. 17 (2H, m), 5. 91 (1H, s), 6. 87–7. 61 (6H, m), 9. 00 (1H, s), 12. 46 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 339  $[M+H]^+$ .

[実施例60]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (400mg) 及び原料合成例87の化合物 (485mg) より実施例1と同様の操作を行い、4-(2-チエニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (89mg、収率14%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 53–2. 54 (2H, m), 3. 67–3. 70 (2H, m), 4. 14–4. 15 (2H, m), 6. 14 (1H, s), 6. 96–7. 59 (7H, m), 9. 02 (1H, s), 12. 46 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 325  $[M+H]^+$ .

[0128] [実施例61]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (300mg) 及び原料合成例88の化合物 (416mg) より実施例1と同様の操作を行い、4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (22mg、

収率6%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.53–2.66 (2H, m), 3.72–3.76 (2H, m), 4.22–4.23 (2H, m), 6.41 (1H, s), 7.01–7.04 (1H, m), 7.30–7.33 (1H, m), 7.40–7.43 (1H, m), 7.61–7.63 (3H, m), 7.75–7.82 (2H, m), 9.05 (1H, s), 12.49 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 387  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例62]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (160mg) 及び4-ヒドロキシ-4-(3,4-ジメトキシフェニル)ピペリジン (J.Med.Chem., 28, 3, 1985, 311–317.に記載の方法で合成、238mg) より実施例1と同様の操作を行い、4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (63mg、収率21%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.50–2.52 (2H, m), 3.67–3.72 (2H, m), 4.15–4.17 (8H, m), 6.16 (1H, s), 6.96–7.59 (7H, m), 9.00 (1H, s), 12.46 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 379  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例63]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (198mg) 及び原料合成例43の化合物 (118mg) より実施例1と同様の操作を行い、4-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (37mg、収率20%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.52–2.56 (2H, m), 2.93 (6H, s), 3.71–3.74 (2H, m), 4.19–4.20 (2H, m), 6.18 (1H, s), 6.65–6.69 (1H, m), 6.76–6.78 (2H, m), 7.02–7.05 (1H, m), 7.15–7.17 (1H, m), 7.31–7.34 (1H, m), 7.41–7.44 (1H, m), 7.62–7.64 (1H, m), 9.01 (1H, s), 12.48 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 362  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例64]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (2.57g) 及び1,2,3,4-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン (Aldrich社、2.16g) より実施例1と同様の操作を行い、1,3,4,9-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (3.16g、収率76

%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.76–2.84 (2H, m), 3.84–3.91 (2H, m), 4.73 (2H, s), 6.94–7.09 (3H, m), 7.25–7.34 (2H, m), 7.38–7.46 (2H, m), 7.56–7.61 (1H, m), 9.21 (1H, s), 10.91 (1H, s), 12.51 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 332  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例65]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (250mg) 及び9-メチル-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- $\beta$ -カルボリン (J.Med.Chem., 45, 11, 2002, 2197–2206.に記載の方法で合成、250mg) より実施例1と同様の操作を行い、9-メチル-1,3,4,9-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (63mg、収率15%)を得た。

。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.80 (2H, s), 3.68 (3H, s), 4.03 (2H, m), 4.81 (2H, s), 7.01–7.05 (2H, m), 7.13 (1H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.30 (1H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7.40–7.47 (3H, m), 7.62 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 9.19 (1H, s), 12.50 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 346  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例66]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (250mg) 及び原料合成例1の化合物 (357mg) より実施例38と同様の操作を行い、9-(2-メトキシエチル)-1,3,4,9-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (322mg、収率68%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.80 (2H, s), 3.20 (3H, s), 3.57–3.64 (2H, m), 3.86 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.27 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 4.81 (2H, s), 7.00–7.11 (3H, m), 7.30–7.47 (4H, m), 7.62 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 9.18 (1H, s), 12.50 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 390  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例67]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (182mg) 及び原料合成例2の化合物 (350mg) より実施例38と同様の操作を行い、9-(2-モルホリン-4-イルエチル)-1,3,4,9-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (

146mg、収率37%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.41 (4H, m), 2.51 (2H, m), 2.80 (2H, s), 3.53 (4H, m), 3.86 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.20 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 4.85 (2H, s), 6.98–7.12 (3H, m), 7.30–7.47 (4H, m), 7.60 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 9.22 (1H, s), 12.50 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 445  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例68]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (195mg) 及び2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-ピリド[4,3-b]インドール (J.Med.Chem., 30, 10, 1987, 1818–1823.に記載の方法で合成、180mg) より実施例1と同様の操作を行い、1,3,4,5-テトラヒドロ-2H-ピリド[4,3-b]インドール-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (178mg、収率57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.86–2.92 (2H, m), 3.86–3.93 (2H, m), 4.73 (2H, s), 6.93–7.09 (3H, m), 7.26–7.44 (3H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 9.14 (1H, s), 10.92 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 332  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例69]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (200mg) 及び6-(トリフルオロメチル)-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- $\beta$ -カルボリン (Bioorg.Med.Chem.Lett., 13, 14, 2003, 2419–2422.に記載の方法で合成、246mg) より実施例1と同様の操作を行い、6-(トリフルオロメチル)-1,3,4,9-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (184mg、収率47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.86 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.89 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.77 (2H, s), 6.96 (6H, m), 7.83 (1H, s), 9.25 (1H, s), 11.43 (1H, s), 12.51 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 400  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例70]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (230mg) 及び原料合成例4の化合物 (224mg) より実施例1と同様の操作を行い、6-フルオロ-1,3,4,9-テトラヒドロ- $\beta$ -カ

ルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(186mg、収率48%)を得た。  
。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.77(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.87(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.72(2H, s), 6.83–7.61(7H, m), 9.21(1H, s), 11.01(1H, s), 12.50(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 350 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0129] [実施例71]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(230mg)及び原料合成例3の化合物(224mg)より実施例1と同様の操作を行い、7-フルオロ-1,3,4,9-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(205mg、収率52%)を得た。  
。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.78(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.86(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.71(2H, s), 6.80–7.61(7H, m), 9.20(1H, s), 11.01(1H, s), 12.50(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 350 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例72]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(230mg)及び原料合成例5の化合物(243mg)より実施例1と同様の操作を行い、6-クロロ-1,3,4,9-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(186mg、収率45%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.78(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.87(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.73(2H, s), 6.97–7.03(1H, m), 7.05(1H, dd,  $J=8.6\text{Hz}$ , 2.4Hz), 7.26–7.31(1H, m), 7.33(1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 7.39–7.43(1H, m), 7.48(1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.58(1H, m), 9.22(1H, s), 11.13(1H, s), 12.50(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 366 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例73]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(230mg)及び6-メトキシ-2,3,4,9-テトラヒドロ-1H- $\beta$ -カルボリン(Aldrich社、238mg)より実施例1と同様の操作を行い、6-メトキシ-1,3,4,9-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(165mg、収率41%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.77(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.76(

3H, s), 3. 86(2H, t, J=5. 5Hz), 4. 70(2H, s), 6. 69(1H, dd, J=8. 6Hz, 2. 4Hz), 6. 93(1H, d, J=2. 4Hz), 7. 00(1H, m), 7. 20(1H, d, J=8. 6Hz), 7. 26–7. 61(3H, m), 9. 19(1H, s), 10. 72(1H, s), 12. 50(1H, s). MS (ESI)m/z:362[M+H]<sup>+</sup>.

[実施例74]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(230mg)及び原料合成例6の化合物(222mg)より実施例1と同様の操作を行い、6-ヒドロキシ-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(112mg、収率29%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):2. 68–2. 74(2H, m), 3. 81–3. 88(2H, m), 4. 67(2H, s), 6. 55(1H, dd, J=8. 6Hz, 2. 4Hz), 6. 73(1H, d, J=2. 4Hz), 6. 96–7. 03(1H, m), 7. 09(1H, d, J=8. 6Hz), 7. 26–7. 60(3H, m), 8. 58(1H, s), 9. 17(1H, s), 10. 55(1H, s), 12. 49(1H, s). MS (ESI)m/z:348[M+H]<sup>+</sup>.

[実施例75]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(230mg)及び原料合成例7の化合物(243mg)より実施例1と同様の操作を行い、7-クロロ-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(141mg、収率34%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):2. 79(2H, t, J=5. 5Hz), 3. 87(2H, t, J=5. 5Hz), 4. 72(2H, s), 6. 96–7. 60(7H, m), 9. 22(1H, s), 11. 10(1H, s), 12. 51(1H, s). MS (ESI)m/z:366[M+H]<sup>+</sup>.

[実施例76]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(146mg)及び原料合成例8の化合物(180mg)より実施例1と同様の操作を行い、7-(トリフルオロメチル)-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(130mg、収率46%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):2. 84(2H, t, J=5. 5Hz), 3. 90(2H, t, J=5. 5Hz), 4. 79(2H, s), 6. 97–7. 68(7H, m), 9. 25(1H, s), 11.

42 (1H, s), 12. 51 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 400  $[M+H]^+$ .

[実施例77]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (383mg) 及び原料合成例9の化合物 (373mg) より実施例1と同様の操作を行い、5-フルオロ-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (380mg、収率58%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 94 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3. 87 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4. 73 (2H, s), 6. 68–7. 61 (7H, m), 9. 22 (1H, s), 11. 23 (1H, s), 12. 51 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 350  $[M+H]^+$ .

[実施例78]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (223mg) 及び原料合成例10の化合物 (236mg) より実施例12と同様の操作を行い、5-クロロ-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (140mg、収率35%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 3. 09 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3. 87 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4. 73 (2H, s), 6. 95–7. 62 (7H, m), 9. 19 (1H, s), 11. 26 (1H, s), 12. 48 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 366  $[M+H]^+$ .

[実施例79]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (250mg) 及び原料合成例11の化合物 (238mg) より実施例12と同様の操作を行い、8-メチル-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (223mg、収率53%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 43 (3H, s), 2. 79 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3. 88 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4. 74 (2H, s), 6. 82–7. 61 (7H, m), 9. 18 (1H, s), 10. 78 (1H, s), 12. 47 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 346  $[M+H]^+$ .

[実施例80]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (148mg) 及び1,2,3,4-テトラヒドロ-ベンゾ[4,5]チエノ[2,3-c]ピリジン (J.Heterocycl.Chem., 16, 1979, 1321–1324.に記載の



方法で合成、150mg)より実施例12と同様の操作を行い、3,4-ジヒドロ[1]ベンゾチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(88mg、収率35%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  = 2.92 (2H, t,  $J$  = 5.4 Hz), 3.94 (2H, t,  $J$  = 5.4 Hz), 4.85 (2H, s), 7.00 (1H, t,  $J$  = 7.5 Hz), 7.44–7.30 (4H, m), 7.59 (1H, d,  $J$  = 8.1 Hz), 7.73 (1H, d,  $J$  = 7.5 Hz), 7.96 (1H, d,  $J$  = 8.1 Hz), 9.25 (1H, s), 12.5 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 349  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[0130] [実施例81]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(250mg)及び原料合成例12の化合物(250mg)より実施例12と同様の操作を行い、6-メチル-1,3,4,9-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(304mg、収率72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.37 (3H, s), 2.77 (2H, t,  $J$  = 5.5 Hz), 3.86 (2H, t,  $J$  = 5.5 Hz), 4.71 (2H, s), 6.87–7.61 (7H, m), 9.14 (1H, s), 10.70 (1H, s), 12.45 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 346  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[実施例82]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(250mg)及び原料合成例13の化合物(287mg)より実施例12と同様の操作を行い、7-クロロ-6-フルオロ-1,3,4,9-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(312mg、収率67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.74–2.79 (2H, m), 3.84–3.89 (2H, m), 4.72 (2H, s), 6.96–7.60 (6H, m), 9.20 (1H, s), 11.14 (1H, s), 12.48 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 384  $[\text{M} + \text{H}]^+$ .

[実施例83]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(300mg)及び原料合成例14の化合物(442mg)より実施例12と同様の操作を行い、7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1,3,4,9-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(470mg、収率74%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.85 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3.88 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.76 (2H, s), 6.96–7.61 (4H, m), 7.62 (1H, s), 7.95 (1H, s), 9.23 (1H, s), 11.55 (1H, s), 12.49 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 434  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例84]

1H-インダゾール-3-カルボニルアジド (Tetrahedron, 32, 4, 1976, 493–497.に記載の方法で合成、200mg) をジメチルホルムアミド (4ml) に溶解し、100°Cで30分間過熱攪拌した後、1-(4-フルオロフェニル)ピペラジン (Aldrich社、211mg) をジメチルホルムアミド (1ml) に溶かして加え、100°Cで1時間加熱攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、析出した固体をろ取、乾燥した。この固体をメタノールでけん洗し、4-(4-フルオロフェニル)-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (64mg、収率18%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.08–3.16 (4H, m), 3.60–3.69 (4H, m), 6.96–7.14 (5H, m), 7.26–7.34 (1H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.61 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 9.10 (1H, s), 12.49 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 340  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例85]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (81mg) 及び1-(2-フルオロフェニル)ピペラジン (Aldrich社、47mg) をジメチルホルムアミド (2ml) に溶解し、100°Cで11時間過熱攪拌した。放冷後、反応液に水を加え、析出した固体をろ取、乾燥し、4-(2-フルオロフェニル)-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (48mg、収率57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.01–3.08 (4H, m), 3.63–3.69 (4H, m), 6.97–7.22 (5H, m), 7.25–7.34 (1H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 9.09 (1H, s), 12.49 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 340  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例86]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (300mg) 及び1-(2,4-ジフルオロフェ

ニル)ピペラジン(ACROS社、290mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-(2,4-ジフルオロフェニル)-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(338mg、収率65%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.96–3.04 (4H, m), 3.62–3.69 (4H, m), 6.96–7.34 (5H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 9.07 (1H, s), 12.47 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 358  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例87]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(250mg)及び原料合成例15の化合物(250mg)より実施例38と同様の操作を行い、4-(2-チエニル)-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(166mg、収率42%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.03–3.16 (4H, m), 3.60–3.69 (4H, m), 6.24–6.28 (1H, m), 6.77–6.80 (1H, m), 6.97–7.05 (1H, m), 7.26–7.33 (1H, m), 7.41 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 9.15 (1H, s), 12.51 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 328  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例88]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(200mg)及び1-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン(ACROS社、295mg)より実施例38と同様の操作を行い、4-[5-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(28mg、収率7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.60 (4H, t,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 3.71 (4H, t,  $J=3.3\text{Hz}$ ), 6.95–7.03 (2H, m), 7.24–7.32 (1H, m), 7.39 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.60 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.78–7.85 (1H, m), 8.42 (1H, s), 9.09 (1H, s), 12.48 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 391  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例89]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(200mg)及び1-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]ピペラジン(ACROS社、224mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-[3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(41mg、収率11%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3. 21 (4H, t,  $J=4.5$ ), 3. 62 (4H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 6. 97–7. 04 (1H, m), 7. 21–7. 32 (2H, m), 7. 36–7. 42 (1H, m), 7. 57–7. 63 (1H, m), 8. 06–8. 12 (1H, m), 8. 53–8. 58 (1H, m), 9. 06 (1H, s), 12. 47 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 391  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例90]

上記式の化合物(11) (200mg) 及び5-フルオロ-2-ピペラジン-1-イルピリミジン (Chem.Pharm.Bull., 39, 1991, 2288–2300.に記載の方法で合成、177mg) より実施例1と同様の操作を行い、4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (4mg、収率1%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3. 52–3. 63 (4H, m), 3. 68–3. 79 (4H, m), 6. 95–7. 03 (1H, m), 7. 23–7. 42 (3H, m), 7. 57–7. 62 (1H, m), 8. 48 (2H, s), 9. 08 (1H, s), 12. 47 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 342  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0131] [実施例91]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (200mg) 及び原料合成例16の化合物 (261mg) より実施例1と同様の操作を行い、4-[4-(モルホリン-4-イルメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (151mg、収率37%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2. 25–2. 34 (4H, m), 3. 11–3. 18 (4H, m), 3. 47–3. 67 (8H, m), 6. 93 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6. 95–7. 02 (1H, m), 7. 14 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7. 24–7. 31 (1H, m), 7. 39 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7. 59 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 9. 07 (1H, s), 12. 47 (1H, s).

[実施例92]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (200mg) 及び1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ピペラジン (APOLLO社、215mg) より実施例1と同様の操作を行い、4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (59mg、収率16%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3. 16 (4H, t,  $J=4.8\text{Hz}$ ), 3. 62 (

4H, t, J=4.8Hz), 6.95–7.03(2H, m), 7.11–7.17(1H, m), 7.21–7.32(2H, m), 7.36–7.41(1H, m), 7.53–7.61(1H, m), 9.09(1H, s), 12.47(1H, s). MS(ESI)m/z:374[M+H]<sup>+</sup>.

[実施例93]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(250mg)及び1-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン(APOLLO社、404mg)より実施例38と同様の操作を行い、4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(140mg、収率27%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):3.26–3.54(4H, m), 3.61–3.69(4H, m), 6.96–7.06(1H, m), 7.24–7.34(3H, m), 7.38–7.43(1H, m), 7.49–7.54(1H, m), 7.60–7.64(1H, m), 9.10(1H, s), 12.48(1H, s). MS(ESI)m/z:424[M+H]<sup>+</sup>.

[実施例94]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(250mg)及び原料合成例17の化合物(382mg)より実施例38と同様の操作を行い、4-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(265mg、収率53%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):3.19–3.27(4H, m), 3.61–3.75(4H, m), 7.02(1H, t, J=7.8Hz), 7.22–7.44(5H, m), 7.63(1H, d, J=7.8Hz), 9.12(1H, s), 12.50(1H, brs). MS(ESI)m/z:408[M+H]<sup>+</sup>.

[実施例95]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(250mg)及び原料合成例18の化合物(398mg)より実施例38と同様の操作を行い、4-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(331mg、収率65%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm):3.09–3.17(4H, m), 3.61–3.69(4H, m), 3.82(3H, s), 6.98–7.05(1H, m), 7.14–7.34(4H, m), 7.

41 (1H, d, J=8. 1Hz), 7. 62 (1H, d, J=8. 1Hz), 9. 08 (1H, s), 12. 47 (1H, s). MS (ESI) m/z: 420 [M+H]<sup>+</sup>.

[実施例96]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (130mg) 及び原料合成例19の化合物 (190mg) より実施例38と同様の操作を行い、4-[4-(トリフルオロメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (65mg、収率26%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3. 42-3. 74 (8H, m), 6. 96-7. 05 (1H, m), 7. 25-7. 44 (2H, m), 7. 57-7. 66 (2H, m), 9. 17 (1H, s), 12. 49 (1H, s). MS (ESI) m/z: 397 [M+H]<sup>+</sup>.

[実施例97]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (198mg) 及び原料合成例20の化合物 (300mg) より実施例38と同様の操作を行い、4-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (127mg、収率32%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3. 30-3. 42 (4H, m), 3. 61-3. 69 (4H, m), 6. 93 (1H, d, J=8. 4Hz), 6. 98-7. 05 (1H, m), 7. 10-7. 17 (2H, m), 7. 26-7. 34 (1H, m), 7. 41 (1H, d, J=8. 4Hz), 7. 60-7. 64 (1H, m), 9. 13 (1H, s), 12. 50 (1H, s). MS (ESI) m/z: 408 [M+H]<sup>+</sup>.

[実施例98]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (250mg)、1-(3,4-ジクロロフェニル)ピペラジン (関東化学社、310mg) 及びDBU (200 μl) をジメチルスルホキシド (4ml) に溶解し、100℃で1時間加熱攪拌した。反応後の処理は実施例12の方法に従い、4-(3,4-ジクロロフェニル)-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (240mg、収率50%)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 3. 21-3. 28 (4H, m), 3. 60-3. 67 (4H, m), 6. 97-7. 05 (2H, m), 7. 19-7. 45 (4H, m), 7. 58-7. 64 (1H, m), 9. 12 (1H, s), 12. 50 (1H, s). MS (ESI) m/z: 390 [M+H]<sup>+</sup>.

## [実施例99]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(200mg)及び1-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン(Tetrahedron Lett., 35, 40, 1994, 7331-7334.に記載の方法で合成、283mg)より実施例12と同様の操作を行い、4-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(45mg、収率11%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.07-3.14(4H, m), 3.65-3.71(4H, m), 6.98-7.06(1H, m), 7.26-7.34(1H, m), 7.38-7.48(3H, m), 7.63(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.70(1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 9.11(1H, s), 12.50(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 424 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## [実施例100]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(197mg)及び1-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン(Aldrich社、221mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(314mg、収率84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.20-3.33(4H, m), 3.60-3.80(4H, m), 6.99-7.12(2H, m), 7.25-7.63(6H, m), 9.14(1H, s), 12.51(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## [0132] [実施例101]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(191mg)及び1-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペラジン(CHESS社、216mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(140mg、収率39%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.88-2.94(4H, m), 3.60-3.67(4H, m), 7.03(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.32(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.38-7.43(2H, m), 7.62-7.72(4H, m), 9.09(1H, s), 12.51(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 390 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## [実施例102]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(178mg)及び1-(2-シアノフェニル)ピペラジン(Aldrich社、166mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-(2-シアノフェニル)-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(44mg、収率15%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3. 17–3. 23(4H, m), 3. 66–3. 73(4H, m), 7. 03(1H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7. 14(1H, t,  $J=6.9\text{Hz}$ ), 7. 23–7. 43(3H, m), 7. 61–7. 76(3H, m), 9. 12(1H, s), 12. 51(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 347 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例103]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(196mg)及び1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-クロメノ[3,4-c]ピリジン-5-オン(J.Heterocycl.Chem., 21, 1984, 1557–1559.に記載の方法で合成、202mg)より実施例12と同様の操作を行い、5-オキソ-1,5-ジヒドロ-2H-クロメノ[3,4-c]ピリジン-3-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(180mg、収率52%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3. 01(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3. 85(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4. 46(2H, s), 6. 97–7. 84(8H, m), 9. 33(1H, s), 12. 52(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 361 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例104]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(300mg)及び2,3,4,6-テトラヒドロベンゾ[c]-2,7-ナフチリジン-5(1H)-オン(J.Heterocycl.Chem., 23, 1986, 941–944.に記載の方法で合成、307mg)より実施例12と同様の操作を行い、5-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロベンゾ[c]-2,7-ナフチリジン-3-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(439mg、収率84%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3. 01(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 3. 83(2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4. 47(2H, s), 6. 97–7. 78(8H, m), 9. 26(1H, s), 11. 85(1H, s), 12. 50(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 360 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例105]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(240mg)及び1,2,3,4-テトラヒドロピラ



ジノ[1,2-a]ベンズイミダゾール (Bull.Chem.Soc.Chim.Fr., 1991, 255-259.に記載の方法で合成、213mg)より実施例12と同様の操作を行い、3,4-ジヒドロピラジノ[1,2-a]ベンズイミダゾール-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(204mg、収率52%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.08-4.30 (4H, m), 4.99 (2H, s), 6.98-7.64 (8H, m), 9.45 (1H, s), 12.57 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 333  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [実施例106]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(300mg)及び1,2,3,4-テトラヒドロピラジノ[1,2-a]インドール (Bioorg.Med.Chem.Lett., 12, 2, 2002, 155-158.に記載の方法で合成、264mg)より実施例12と同様の操作を行い、3,4-ジヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(302mg、収率62%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 4.07 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.19 (2H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 4.95 (2H, s), 6.31 (1H, s), 6.97-7.63 (8H, m), 9.30 (1H, s), 12.51 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 332  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [実施例107]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(239mg)及び原料合成例21の化合物(347mg)より実施例12と同様の操作を行い、1-(モルホリン-4-イルメチル)-1,3,4,9-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(252mg、収率50%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.53-2.64 (2H, m), 2.67-2.98 (6H, m), 3.19-3.25 (1H, m), 3.68-3.82 (4H, m), 4.42-4.52 (1H, m), 5.49 (1H, brs), 6.93-7.66 (8H, m), 10.16 (1H, brs), 10.88 (1H, s), 12.41 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 431  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [実施例108]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(244mg)及び原料合成例22の化合物(300mg)より実施例12と同様の操作を行い、1-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,3,4,9-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(187mg、

収率40%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.39 (6H, s), 2.66–2.92 (4H, m), 3.21–3.34 (1H, m), 4.41–4.50 (1H, m), 5.49 (1H, brs), 6.94–7.64 (8H, m), 9.85 (1H, brs), 10.83 (1H, s), 12.38 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 389  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例109]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (370mg) 及び原料合成例23の化合物 (448mg) より実施例12と同様の操作を行い、6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロベンゾ [c]-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (435mg、収率67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.77–2.83 (2H, m), 3.86–3.92 (2H, m), 4.46 (2H, s), 6.97–8.25 (8H, m), 9.26 (1H, s), 11.30 (1H, s), 12.49 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 360  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例110]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (200mg) 及び4-フェニルピペリジン (Chess社、161mg) より実施例1と同様の操作を行い、4-フェニル-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (157mg、収率51%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.56–1.64 (2H, m), 1.77–1.81 (2H, m), 2.73–2.74 (1H, m), 2.86–2.94 (2H, m), 4.27–4.32 (2H, m), 6.97–7.76 (9H, m), 8.96 (1H, s), 12.43 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 321  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[0133] [実施例111]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (200mg) 及び4-(2-フルオロフェニル)ピペリジン塩酸塩 (Arch社、216mg) より実施例1と同様の操作を行い、4-(2-フルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (11mg、収率3%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.63–1.73 (2H, m), 2.89–3.04 (3H, m), 4.27–4.32 (2H, m), 6.99–7.60 (8H, m), 8.97 (1H, s), 12

. 43 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 339  $[M+H]^+$ .

[実施例112]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (200mg) 及び 4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン塩酸塩 (Arch社、266mg) より実施例1と同様の操作を行い、4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (64mg、収率17%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 60–1. 65 (2H, m), 1. 80–1. 84 (2H, m), 2. 87–2. 94 (2H, m), 4. 29–4. 33 (2H, m), 6. 97–7. 62 (8H, m), 8. 97 (1H, s), 12. 43 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 389  $[M+H]^+$ .

[実施例113]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (250mg) 及び 3-フェニルピペリジン (Chess社、216mg) より実施例1と同様の操作を行い、3-フェニル-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (243mg、収率62%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 56–1. 74 (3H, m), 1. 95–1. 98 (1H, m), 2. 73–2. 77 (1H, m), 2. 83–2. 96 (2H, m), 4. 21–4. 25 (2H, m), 6. 87–7. 62 (9H, m), 9. 01 (1H, s), 12. 45 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 321  $[M+H]^+$ .

[実施例114]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (200mg) 及び原料合成例77の化合物 (280mg) より実施例1と同様の操作を行い、4-(モルホリン-4-イルカルボニル)-4-フェニルピペリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (265mg、収率63%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 87–1. 94 (2H, m), 2. 24–2. 29 (2H, m), 3. 20–3. 46 (10H, m), 4. 02–4. 07 (2H, m), 6. 99–7. 83 (9H, m), 8. 98 (1H, s), 12. 44 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 434  $[M+H]^+$ .

[実施例115]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (214mg) 及び原料合成例78の化合物 (236mg) より実施例1と同様の操作を行い、4-(メキシメチル)-4-フェニルピペリ

ジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(578mg、収率58%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 86–1. 92(2H, m), 2. 09–2. 13(2H, m), 3. 08–3. 35(5H, m), 3. 78–3. 81(2H, m), 6. 97–7. 58(9H, m), 8. 93(1H, s), 12. 45(1H, s). MS(ESI)m/z: 365[M+H]<sup>+</sup>.

[実施例116]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(908mg)及び原料合成例79の化合物(1. 56g)より実施例1と同様の操作を行い、4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メキシピペリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(1. 20g、収率60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 89–2. 05(4H, m), 2. 96(3H, s), 3. 11–3. 13(2H, m), 4. 07–4. 11(2H, m), 6. 98–7. 79(7H, m), 9. 02(1H, s), 12. 45(1H, s). MS(ESI)m/z: 453[M+H]<sup>+</sup>.

[実施例117]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(380mg)及び原料合成例80の化合物(693mg)より実施例12と同様の操作を行い、4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-メチルピペラジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(564mg、収率72%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 05–1. 07(3H, m), 3. 11–3. 13(2H, m), 4. 01–4. 11(1H, m), 4. 17–4. 18(2H, m), 7. 01–7. 61(7H, m), 9. 07(1H, s), 12. 47(1H, s). MS(ESI)m/z: 438[M+H]<sup>+</sup>.

[実施例118]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(892mg)及び原料合成例81の化合物(1. 13g)より実施例12と同様の操作を行い、5-メチル-4-フェニル-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(101mg、収率7%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 45(3H, s), 2. 23–2. 24(2H, m), 3. 51–3. 54(2H, m), 3. 84–3. 85(2H, m), 6. 84–7. 48(9H, m), 8. 78(1H, s), 12. 27(1H, s). MS(ESI)m/z: 333[M+H]<sup>+</sup>.

## [実施例119]

原料合成例83の化合物(500mg)、炭酸セシウム(958mg)及びテトラブチルアンモニウムアイオダイド(1.10g)をジメチルホルムアミド(2ml)に溶解し、室温で30分間攪拌した。反応液にヨウ化メチル(0.18ml)を加え、室温で30分間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルを加え、不溶物をろ過した。ろ液を濃縮し、エタノール(5ml)及び1N水酸化ナトリウム水溶液(5ml)を加え、室温下1時間攪拌した。反応終了後、1N塩酸水を加え反応液を中和し、析出した固体をろ取し、乾燥して、4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル-N-メチル)アミド(229mg、収率52%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.32–1.54 (4H, m), 2.84–3.01 (2H, m), 3.24 (3H, s), 3.74–3.88 (2H, m), 5.32 (1H, s), 7.01–7.89 (7H, m), 12.89 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 453  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## [実施例120]

実施例93の化合物(520mg)、クロロギ酸エチル(0.14ml)及びピリジン(0.12ml)をテトラヒドロフラン(5ml)に溶解し、2時間加熱還流した。反応終了後、反応液を濃縮して水を加え、析出した固体をろ取した。この固体を乾燥後、ジメチルホルムアミド(1ml)に溶解し、0°Cに冷却し水素化ナトリウム(51mg)を加え、1時間攪拌した後、ヨウ化メチル(182mg)を加え0°Cで1時間攪拌し、その後室温で1時間攪拌した。反応終了後、水を加え、クロロホルムで3回抽出し、有機層を乾燥し、溶媒を減圧留去した。得られた残渣にエタノール(5ml)及び1N水酸化ナトリウム水溶液(2ml)を加え、室温下1時間攪拌し、反応終了後、1N塩酸水を用いて反応液を中和し、クロロホルムで3回抽出した。有機層を乾燥し、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(1:1–1:2))で精製することにより、4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル-N-メチル)アミド(51mg、収率11%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.97–2.99 (4H, m), 3.25–3.29 (4H, m), 7.05–7.51 (7H, m), 12.71 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 438  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## [0134] [実施例121]

原料合成例84の化合物(500mg)及びヨウ化メチル(0.22ml)より実施例119と同様の操作を行い、4-(4-フルオロフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル-N-メチル)アミド(93mg、収率22%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.11–2.13(2H, m), 3.23(3H, s), 3.36–3.37(2H, m), 3.70–3.71(2H, m), 5.98(1H, s), 7.05–7.50(8H, m), 12.71(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 351  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## [実施例122]

原料合成例84の化合物(500mg)及び4-ブromo-1-ブテン(0.31ml)より実施例119と同様の操作を行い、4-(4-フルオロフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸[1H-インダゾール-3-イル-N-(3-ブテン)-1-イル]アミド(133mg、収率28%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.03–2.04(2H, m), 2.30–2.36(2H, m), 3.27–3.38(2H, m), 3.66–3.75(4H, m), 4.92–5.01(2H, m), 5.75–5.82(1H, m), 5.94(1H, s), 7.04–7.50(8H, m), 12.74(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 391  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## [実施例123]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(398mg)及び原料合成例82の化合物(655mg)より実施例12と同様の操作を行い、4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-フルオロピペリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(501mg、収率60%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.95–1.98(2H, m), 2.10–2.22(2H, m), 3.15–3.18(2H, m), 4.25–4.28(2H, m), 7.02–7.88(7H, m), 9.06(1H, s), 12.43(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 441  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## [実施例124]欠番

## [実施例125]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(200mg)及び1-ピリジン-2-イル-1,4-ジアゼパン(Chem.Pharm.Bull., 49, 10, 2001, 1314–1320.に記載の方法で合成

、173mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-ピリジン-3-イル-1,4-ジアゼパン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(202mg、収率62%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.86–1.99(2H, m), 3.43–3.47(2H, m), 3.60–3.64(2H, m), 3.66–3.73(4H, m), 6.90(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.15–7.18(3H, m), 7.26(1H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 7.35–7.38(1H, m), 7.84(1H, s), 8.17(1H, s), 8.80(1H, s), 12.42(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 337 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [実施例126]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(160mg)及び原料合成例89の化合物(180mg)より実施例1と同様の操作を行い、3-(3-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1-ピペリジんカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(128mg、収率47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.75–3.82(2H, m), 3.86–3.92(2H, m), 4.30(2H, s), 7.01–7.06(1H, m), 7.23–7.34(3H, m), 7.41–7.46(3H, m), 7.61–7.67(1H, m), 9.18(1H, s), 12.54(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 354 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [実施例127]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(50mg)及び3-(4-フルオロフェニル)ピロリジン-3-オール塩酸塩(J. Med. Chem., 42, 22, 1999, 4680–4694.に記載の方法で合成、50mg)より実施例1と同様の操作を行い、3-(4-フルオロフェニル)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(2mg、収率2%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 2.50–2.54(2H, m), 3.47–3.72(4H, m), 5.54(1H, s), 6.99–7.04(1H, m), 7.16–7.42(4H, m), 7.57–7.85(4H, m), 8.63(1H, s), 12.02(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 341 $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

#### [実施例128]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(170mg)及び原料合成例44の化合

物(262mg)より実施例1と同様の操作を行い、3-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(78mg、収率22%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.51–1.56(1H, m), 1.68–1.72(1H, m), 1.98–2.02(1H, m), 2.65–2.78(1H, m), 2.94–3.07(1H, m), 3.84–3.89(1H, m), 3.98–4.02(1H, m), 4.12–4.16(1H, m), 5.64(1H, s), 7.00(1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.29(1H, t,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 7.39(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.64(1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.70(2H, s), 8.22(1H, s), 8.83(1H, s), 12.40(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 439[M+H] $^+$ .

[実施例129]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(1.3g)及び原料合成例91の化合物(1.2g)より実施例1と同様の操作を行い、4-ヒドロキシ-4-(2-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(1.1g、収率47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.82–1.86(2H, m), 1.95–2.04(2H, m), 2.58(3H, s), 3.26–3.35(2H, m), 4.04–4.08(2H, m), 4.99(1H, s), 6.98–7.03(1H, s), 7.14–7.17(3H, s), 7.27–7.32(1H, m), 7.39–7.45(2H, m), 7.59–7.62(1H, m), 8.97(1H, s), 12.44(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 351[M+H] $^+$ .

[実施例130]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(1.2g)及び原料合成例92の化合物(1.2g)より実施例1と同様の操作を行い、4-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(1.2g、収率57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.55–1.60(2H, m), 2.15–2.20(2H, m), 2.31(3H, s), 3.22–3.31(2H, m), 4.04–4.08(2H, m), 5.31(1H, s), 7.00–7.09(3H, m), 7.30–7.50(3H, m), 7.59–7.63(1H, m), 9.00(1H, s), 12.45(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 369[M+H] $^+$ .



1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(320mg)及び原料合成例93の化合物(350mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(400mg、収率67%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 88–2. 01 (4H, m), 2. 63 (3H, s), 3. 28–3. 37 (2H, m), 4. 05–4. 09 (2H, m), 5. 22 (1H, s), 6. 98–7. 03 (1H, m), 7. 17–7. 44 (5H, m), 7. 58–7. 62 (1H, m), 8. 99 (1H, s), 12. 45 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 385  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例132]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(78mg)及び原料合成例94の化合物(86mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(84mg、収率57%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 61 (2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 1. 86–1. 94 (2H, m), 2. 31 (3H, s), 3. 20–3. 28 (2H, m), 4. 08 (2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 5. 22 (1H, s), 6. 99–7. 04 (1H, m), 7. 27–7. 42 (4H, m), 7. 62–7. 64 (1H, m), 8. 96 (1H, s), 12. 45 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 385  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

[実施例133]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(1. 5g)及び原料合成例95の化合物(1. 5g)より実施例1と同様の操作を行い、4-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(1. 5g、収率55%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 61 (2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 1. 86–1. 93 (2H, m), 2. 21 (3H, s), 3. 20–3. 28 (2H, m), 4. 07 (2H, d,  $J=13.2\text{Hz}$ ), 5. 18 (1H, s), 6. 99–7. 04 (1H, m), 7. 19–7. 32 (4H, m), 7. 39–7. 42 (1H, m), 7. 61–7. 64 (1H, m), 8. 96 (1H, s), 12. 45 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 369  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## [実施例134]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(940mg)及び原料合成例96の化合物(960mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(993mg、収率59%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.84–2.01(4H, m), 2.49(3H, s), 3.27–3.34(2H, m), 4.05–4.09(2H, m), 5.18(1H, s), 6.99–7.09(2H, m), 7.16–7.41(4H, m), 7.59–7.62(1H, m), 8.98(1H, s), 12.45(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 369  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## [実施例135]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(1.1g)及び原料合成例97の化合物(1.1g)より実施例1と同様の操作を行い、4-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(1.3g、収率63%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.75–1.79(2H, m), 1.99–2.07(2H, m), 2.53(3H, s), 3.25–3.34(2H, m), 4.06–4.10(2H, m), 5.14(1H, s), 6.97–7.42(6H, m), 7.59–7.63(1H, m), 8.99(1H, s), 12.45(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 369  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## [実施例136]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(920mg)及び原料合成例98の化合物(900mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(1.0g、収率63%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.62(2H, d,  $J=12.9\text{Hz}$ ), 1.86–1.94(2H, m), 2.25(3H, s), 3.20–3.27(2H, m), 4.07(2H, d,  $J=12.9\text{Hz}$ ), 5.11(1H, s), 6.99–7.11(2H, m), 7.27–7.42(4H, m), 7.62–7.64(1H, m), 8.96(1H, s), 12.45(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 369  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## [実施例137]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(1.35g)及び原料合成例99の化合物(1.3g)より実施例1と同様の操作を行い、4-ヒドロキシ-4-(4-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(1.4g、収率62%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.62(2H, d,  $J=13.1\text{Hz}$ ), 1.84–1.94(2H, m), 2.28(3H, s), 3.22–3.26(2H, m), 4.06(2H, d,  $J=13.1\text{Hz}$ ), 5.02(1H, s), 6.99–7.04(1H, m), 7.13–7.16(2H, m), 7.27–7.41(4H, m), 7.61–7.64(1H, m), 8.95(1H, s), 12.44(1H, s). MS(EI)  $m/z$ : 351  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## [実施例138]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(890mg)及び原料合成例100の化合物(960mg)より実施例1と同様の操作を行い、4-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(878mg、収率55%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.61(2H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 1.86–1.96(2H, m), 2.33(3H, s), 3.20–3.29(2H, m), 4.09(2H, d,  $J=12.8\text{Hz}$ ), 5.21(1H, s), 6.87–7.16(4H, m), 7.27–7.42(2H, m), 7.62–7.65(1H, m), 8.96(1H, s), 12.46(1H, s). MS(ESI)  $m/z$ : 369  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

## [実施例139]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル(2.96g)及び原料合成例101の化合物(3.11g)より実施例1と同様の操作を行い、4-(2,5-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド(2.09g、収率40%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.81(2H, d,  $J=12.5\text{Hz}$ ), 1.94–2.05(2H, m), 2.27(3H, s), 2.52(3H, s), 3.25–3.35(2H, m), 4.06(2H, d,  $J=12.5\text{Hz}$ ), 4.92(1H, s), 6.92–7.04(3H, m), 7.23–7.32(2H, m), 7.40(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.61(1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 8.94(1H, s)

, 12. 42 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 365  $[M+H]^+$ .

[実施例140]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (1. 20g) 及び原料合成例102の化合物 (2. 17g) より実施例1と同様の操作を行い、4-ヒドロキシ-4-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (1. 14g、収率47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 92–2. 06 (4H, m), 2. 74 (3H, s), 3. 28–3. 39 (2H, m), 4. 08 (2H, d,  $J=12. 5\text{Hz}$ ), 5. 26 (1H, s), 6. 98–7. 03 (1H, m), 7. 26–7. 32 (1H, m), 7. 34–7. 42 (2H, m), 7. 59–7. 64 (2H, m), 7. 74 (1H, d,  $J=7. 8\text{Hz}$ ), 8. 96 (1H, s), 12. 43 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 419  $[M+H]^+$ .

[0136] [実施例141]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (2. 00g) 及び原料合成例103の化合物 (3. 58g) より実施例1と同様の操作を行い、4-ヒドロキシ-4-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (1. 49g、収率37%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 80 (2H, d,  $J=12. 5\text{Hz}$ ), 2. 04–2. 15 (2H, m), 2. 66 (3H, s), 3. 26–3. 36 (2H, m), 4. 10 (2H, d,  $J=12. 5\text{Hz}$ ), 5. 26 (1H, s), 6. 98–7. 04 (1H, m), 7. 27–7. 33 (1H, m), 7. 37–7. 43 (2H, m), 7. 52 (1H, d,  $J=7. 8\text{Hz}$ ), 7. 62 (1H, d,  $J=7. 8\text{Hz}$ ), 7. 78 (1H, s), 8. 99 (1H, s), 12. 44 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 419  $[M+H]^+$ .

[実施例142]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (2. 0g) 及び原料合成例104の化合物 (2. 42g) より実施例12と同様の操作を行い、4-(3,4-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (923mg、収率26%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1. 53 (2H, d,  $J=12. 9\text{Hz}$ ), 1. 80–1. 81 (2H, m), 2. 11 (3H, s), 2. 14 (3H, s), 3. 17–3. 23 (2H, m), 3. 9

6 (2H, d,  $J=12.9$  Hz), 4.87 (1H, s), 6.93–7.55 (7H, m), 8.84 (1H, s), 12.34 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 365  $[M+H]^+$ .

[実施例143]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (1.8g) 及び原料合成例105の化合物 (1.78g) より実施例12と同様の操作を行い、4-(3,5-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (1.57g、収率50%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.60 (2H, d,  $J=12.9$  Hz), 1.86–1.93 (2H, m), 2.27 (6H, m), 3.22–3.31 (2H, m), 4.06 (2H, d,  $J=12.9$  Hz), 4.97 (1H, s), 6.85–7.64 (7H, m), 8.92 (1H, s), 12.43 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 365  $[M+H]^+$ .

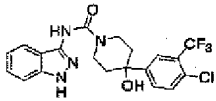
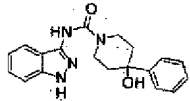
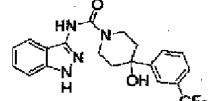
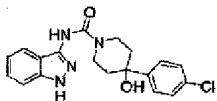
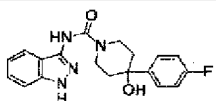
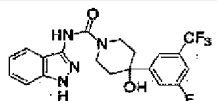
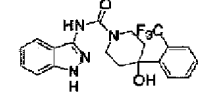
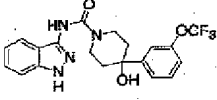
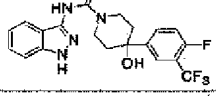
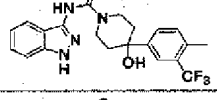
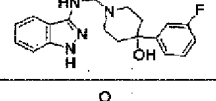
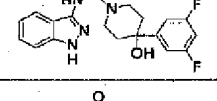
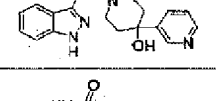
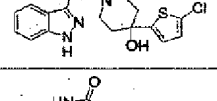
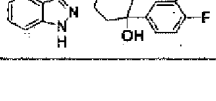
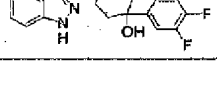
[実施例144]

1H-インダゾール-3-イルカルバミド酸エチル (1.2g) 及び原料合成例106の化合物 (1.46g) をジメチルホルムアミド (10ml) に溶解し、DBU (2.3ml) を加え、120℃で2時間加熱攪拌した。反応終了後、反応液をメタノール (3ml) で希釈した後、1N塩酸及び水を加え析出した固体をろ取り、減圧乾燥して4-(2,3-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド (1.02g、収率47%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.88–2.03 (4H, m), 2.24 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.32–3.36 (2H, m), 4.04–4.08 (2H, m), 4.99 (1H, s), 6.99–7.63 (7H, m), 8.95 (1H, s), 12.43 (1H, s). MS (ESI)  $m/z$ : 365  $[M+H]^+$ .

[0137] 以下に各実施例化合物の構造式を示す。

[0138] [化17]

实施例 1		实施例 2	
实施例 3		实施例 4	
实施例 5		实施例 6	
实施例 7		实施例 8	
实施例 9		实施例 10	
实施例 11		实施例 12	
实施例 13		实施例 14	
实施例 15		实施例 16	

[0139] [化18]

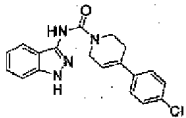
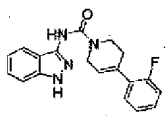
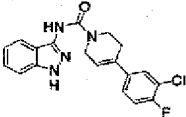
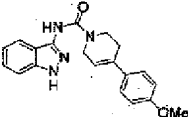
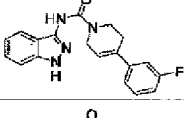
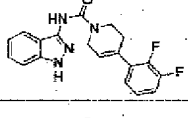
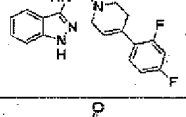
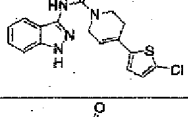
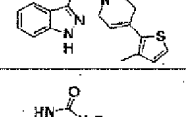
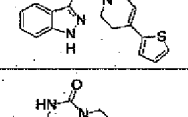
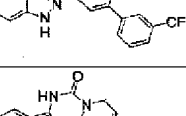
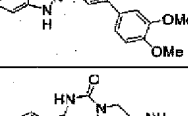
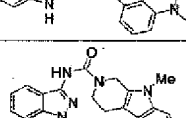
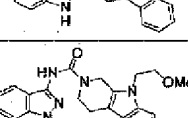
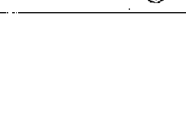
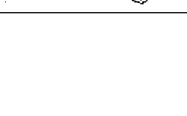
实施例 17		实施例 18	
实施例 19		实施例 20	
实施例 21		实施例 22	
实施例 23		实施例 24	
实施例 25		实施例 26	
实施例 27		实施例 28	
实施例 29		实施例 30	
实施例 31		实施例 32	
实施例 33		实施例 34	

[0140] [化19]

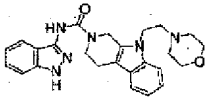
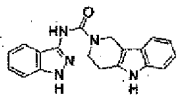
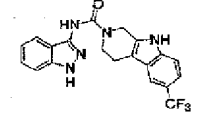
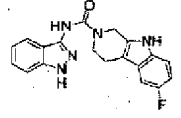
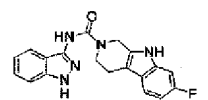
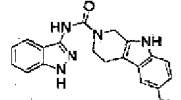
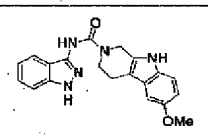
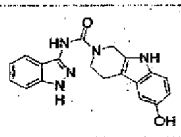
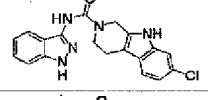
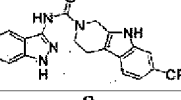
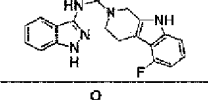
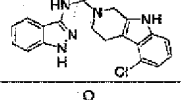
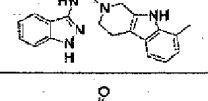
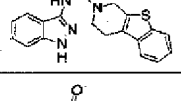
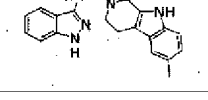
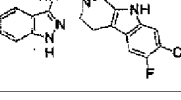
实施例 35		实施例 36	
实施例 37		实施例 38	
实施例 39		实施例 40	
实施例 41		实施例 42	
实施例 43		实施例 44	
实施例 45		实施例 46	
实施例 47		实施例 48	
实施例 49		实施例 50	



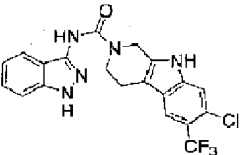
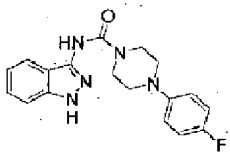
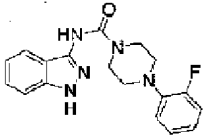
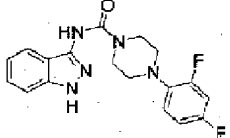
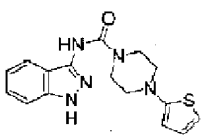
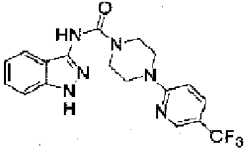
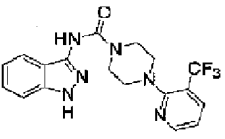
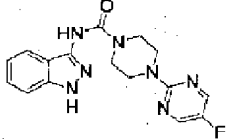
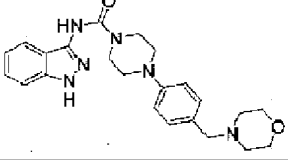
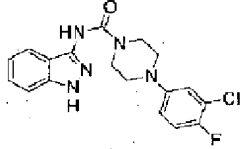
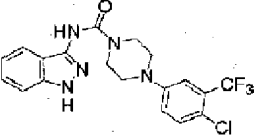
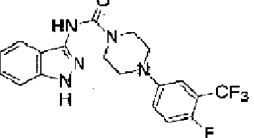
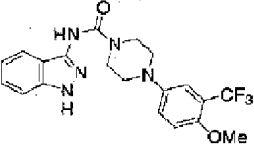
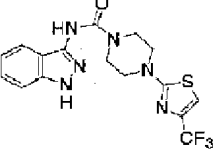
[0141] [化20]

实施例 51		实施例 52	
实施例 53		实施例 54	
实施例 55		实施例 56	
实施例 57		实施例 58	
实施例 59		实施例 60	
实施例 61		实施例 62	
实施例 63		实施例 64	
实施例 65		实施例 66	

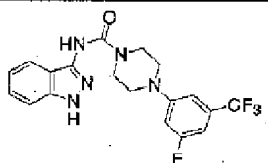
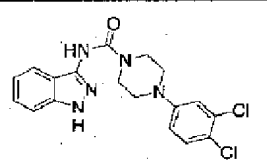
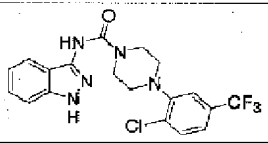
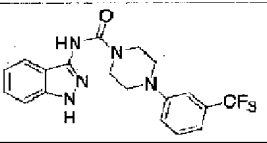
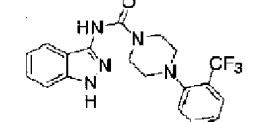
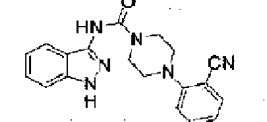
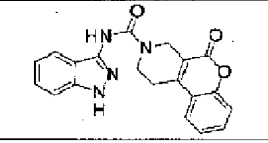
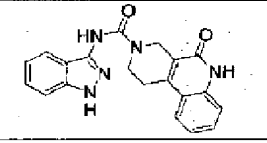
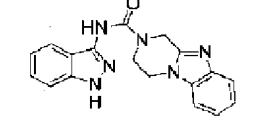
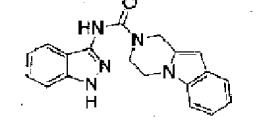
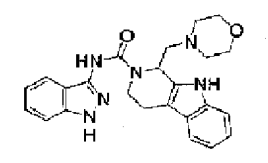
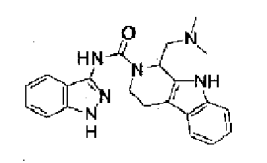
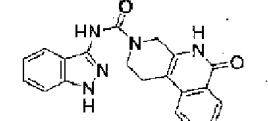
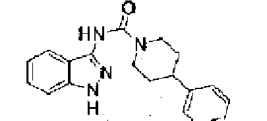
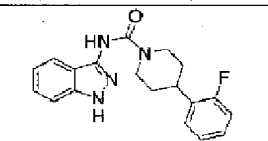
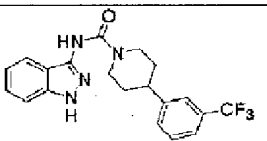
[0142] [化21]

実施例 67		実施例 68	
実施例 69		実施例 70	
実施例 71		実施例 72	
実施例 73		実施例 74	
実施例 75		実施例 76	
実施例 77		実施例 78	
実施例 79		実施例 80	
実施例 81		実施例 82	

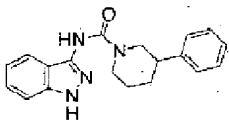
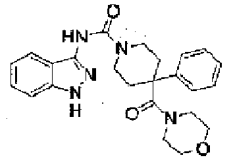
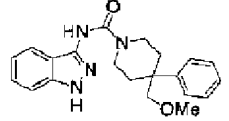
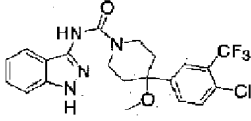
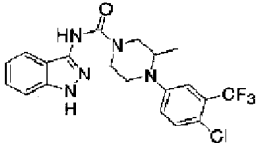
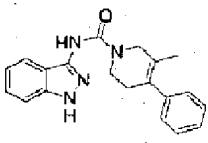
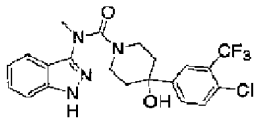
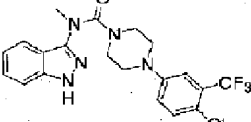
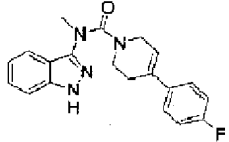
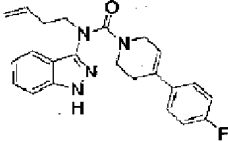
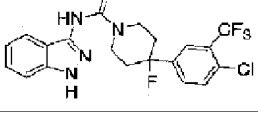
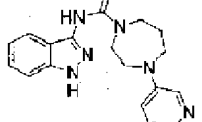
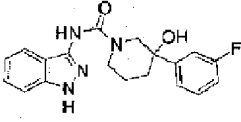
[0143] [化22]

实施例 83		实施例 84	
实施例 85		实施例 86	
实施例 87		实施例 88	
实施例 89		实施例 90	
实施例 91		实施例 92	
实施例 93		实施例 94	
实施例 95		实施例 96	

[0144] [化23]

実施例 97		実施例 98	
実施例 99		実施例 100	
実施例 101		実施例 102	
実施例 103		実施例 104	
実施例 105		実施例 106	
実施例 107		実施例 108	
実施例 109		実施例 110	
実施例 111		実施例 112	

[0145] [化24]

実施例 113		実施例 114	
実施例 115		実施例 116	
実施例 117		実施例 118	
実施例 119		実施例 120	
実施例 121		実施例 122	
実施例 123		実施例 124	欠番
実施例 125		実施例 126	

[0146] [化25]

実施例 127		実施例 128	
実施例 129		実施例 130	
実施例 131		実施例 132	
実施例 133		実施例 134	
実施例 135		実施例 136	
実施例 137		実施例 138	
実施例 139		実施例 140	
実施例 141		実施例 142	
実施例 143		実施例 144	

[0147] 薬理実験例1 MMP-9産生阻害活性の測定

ヒト不死化血管内皮細胞HEC3(名古屋大学飯島教授より供与)は、10%牛胎児血清を含むRPMI1640培地(シグマ社)で継代培養した。

[0148] HEC3細胞を( $5 \times 10^4$ 個/ウェル)を24ウェルプレートに播き、10%牛胎児血清を含むRPMI1640培地で24時間培養した後、各ウェルを無血清RPMI1640培地で1回洗浄した。その後、0.05%牛胎児血清を含むRPMI1640培地( $250 \mu\text{l}$ /ウェル)を添加し、さらに2時間培養した。

[0149] 上清を取り除き、0.05%血清含有RPMI1640培地を用いて、種々の濃度に希釈した被験物質(表1に示す実施例化合物)を添加して1時間処理し、再び上清を取り除いた。前処理と同濃度の被験物質と刺激剤であるPMA( $10^{-7}\text{M}$ )を含む培地を $250 \mu\text{l}$ /ウェル加え、さらに24時間培養した。

- [0150] 培養終了後、培養上清25  $\mu$  lに水50  $\mu$  l及びSDSバッファー(240mM Tris-HCl(pH6.8), 8% SDS, 40% Glycerol) 25  $\mu$  lを加え、その混合液(10  $\mu$  l)を、ゼラチン0.1%を含む7.5%アクリルアミドゲルで電気泳動を行った。
- [0151] 泳動後、ゲルを0.5% Triton X-100(シグマ社)を含むpH7.5のTris-HClバッファー(pH7.5)で1時間洗浄した。さらに、37℃で18時間活性化バッファー(150mM NaCl, 50mM Tris-HCl (pH7.5), 10mM CaCl<sub>2</sub>) につけてMMP-9を活性化させた後、ゲルをCBB染色し、得られたMMP-9のバンドをデンストメーター(ATTO社)で数値化した。
- [0152] 被験物質によるMMP-9産生阻害率は、以下の計算式を用いて算出した。
- [0153] 
$$\text{MMP-9産生阻害率} = 100 - 100 \times \{ (\text{被験物質添加値} - \text{無刺激値}) / (\text{PMA刺激値} - \text{無刺激値}) \}$$
- 10, 2, 0.4, 0.08  $\mu$  Mでの被験物質のMMP-9産生阻害率を算出し、解析ソフト(RegExcel)を用いて被験物質のIC<sub>50</sub> 値を求めた。
- [0154] 結果を以下に示す。
- [0155] [表1]

表 1

被験物質	IC <sub>50</sub> (μM)	被験物質	IC <sub>50</sub> (μM)	被験物質	IC <sub>50</sub> (μM)
実施例 1	0.79	実施例 3	0.93	実施例 4	0.40
実施例 6	0.29	実施例 9	0.34	実施例 10	0.53
実施例 12	0.61	実施例 15	0.45	実施例 20	0.32
実施例 21	0.38	実施例 22	0.33	実施例 23	0.45
実施例 24	0.21	実施例 27	0.94	実施例 28	0.36
実施例 29	0.91	実施例 30	0.30	実施例 31	0.55
実施例 33	0.31	実施例 34	0.43	実施例 35	0.72
実施例 36	0.54	実施例 40	0.84	実施例 42	0.22
実施例 43	0.45	実施例 44	0.45	実施例 46	0.55
実施例 47	0.35	実施例 48	0.77	実施例 49	0.26
実施例 50	1.30	実施例 52	0.32	実施例 53	0.24
実施例 55	0.13	実施例 56	0.23	実施例 58	0.12
実施例 59	0.21	実施例 60	0.13	実施例 61	0.10
実施例 62	0.69	実施例 63	0.36	実施例 64	0.12
実施例 65	0.16	実施例 66	0.63	実施例 69	0.16
実施例 70	0.06	実施例 71	0.14	実施例 72	0.10
実施例 73	0.09	実施例 74	0.15	実施例 75	0.11
実施例 76	0.24	実施例 77	0.05	実施例 78	0.28
実施例 79	0.16	実施例 80	0.25	実施例 81	0.10
実施例 82	0.10	実施例 83	0.42	実施例 93	0.17
実施例 94	0.34	実施例 95	0.51	実施例 97	0.21
実施例 98	0.22	実施例 99	0.61	実施例 100	0.23
実施例 103	0.06	実施例 104	0.01	実施例 105	0.04
実施例 106	0.17	実施例 108	0.67	実施例 109	0.14
実施例 112	0.70	実施例 116	0.46	実施例 117	0.93
実施例 123	0.73	実施例 130	0.62	実施例 131	0.44
実施例 132	0.39	実施例 134	0.68	実施例 135	0.49
実施例 136	0.41	実施例 138	0.10	実施例 139	0.45
実施例 140	0.62	実施例 141	0.32	実施例 142	0.40
実施例 143	0.28	実施例 144	0.65		

[0156] この結果より、本発明の実施例で示された化合物は、MMP-9産生阻害効果を有することが明らかとなり、優れた血管新生阻害作用を示すことが推測された。

#### 産業上の利用可能性

[0157] 本発明によれば、新規なインダゾール化合物を提供することができる。

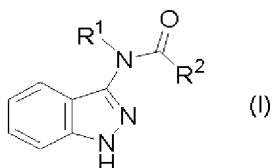
[0158] なお、本出願は、日本特許出願 特願2004-35565号を優先権主張して出願されたものである。



## 請求の範囲

[1] 下記一般式(I)

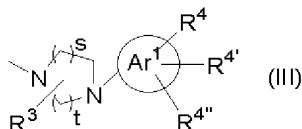
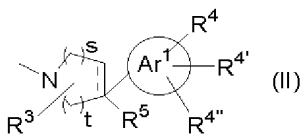
[化1]



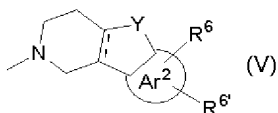
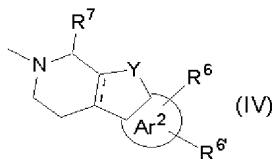
[式中、 $R^1$ は水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよい芳香族複素環を示す。

$R^2$ は、下記一般式(II)から下記一般式(VII)のいずれかを示す。

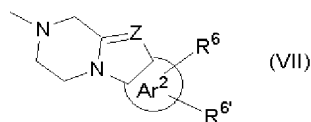
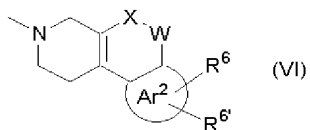
[化2]



[化3]



[化4]



(一般式(II)中、

[化5]

-----

は、単結合または二重結合を示す。

一般式(II)および(III)中、sは、1または2の整数を示す。

tは、1または2の整数を示す。

$R^3$ は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシまたはアルコキシカルボニルを示す。

環 $Ar^1$ はアリールまたは芳香族複素環を示す。

$R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{4''}$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アシル、 $-O(C=O)R^{4a}$  (ここで $R^{4a}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキルを示す)、 $-(C=O)NR^{4a'}R^{4a''}$  (ここで $R^{4a'}$  および $R^{4a''}$ は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキル、あるいは、 $R^{4a'}$ と $R^{4a''}$ が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環を形成する)、 $-NH(C=O)R^{4a}$  (ここで $R^{4a}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキルを示す)、 $-SO_2NR^{4a'}R^{4a''}$  (ここで $R^{4a'}$  および $R^{4a''}$ は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキル、あるいは、 $R^{4a'}$ と $R^{4a''}$ が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環を形成する)、 $-NH(SO_2R^{4a})$  (ここで $R^{4a}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキルを示す)、アミノ、アルキルアミノ、 $-SR^{4a}$  (ここで $R^{4a}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキルを示す)、 $-SO_2R^{4a}$  (ここで $R^{4a}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキルを示す)、シアノ、置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよい複素環を示す。あるいは、 $R^4$ と $R^{4'}$ が一緒になって $C_{1-3}$ のアルキレンジオキシを形成する。

$R^5$ は、存在しないか、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アシル、 $-(C=O)NR^{5a}R^{5a'}$  (ここで $R^{5a}$ および $R^{5a'}$ は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキルを示す)、 $-NH(C=O)R^{5a''}$  (ここで $R^{5a''}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキルを示す)、アミノ、アルキルアミノ、 $-SR^{5a}$  (ここで $R^{5a}$ は水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキルを示す)またはシアノを示す。

一般式(IV)または(V)中、

[化6]

-----

は、単結合または二重結合を示す。

Yは、カルボニル、 $\text{NR}^{10}$ 、酸素原子または硫黄原子を示す。ここで $\text{R}^{10}$ は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、アシル、アルコキシカルボニルまたは $-\text{SO}_2\text{R}^{10a}$  (ここで $\text{R}^{10a}$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ のアルキルまたは置換基を有していてもよいフェニルを示す)を示す。

環 $\text{Ar}^2$ はフェニルまたは芳香族複素環を示す。

$\text{R}^6$ および $\text{R}^{6'}$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アシル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{6a}$  (ここで $\text{R}^{6a}$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ のアルキルを示す)、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{6a'}\text{R}^{6a''}$  (ここで $\text{R}^{6a'}$  および  $\text{R}^{6a''}$  は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ のアルキル、あるいは、 $\text{R}^{6a'}$  と  $\text{R}^{6a''}$  が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環を形成する)、 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{6a}$  (ここで $\text{R}^{6a}$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ のアルキルを示す)、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{6a'}\text{R}^{6a''}$  (ここで $\text{R}^{6a'}$  および  $\text{R}^{6a''}$  は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ のアルキル、あるいは、 $\text{R}^{6a'}$  と  $\text{R}^{6a''}$  が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環を形成する)、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^{6a}$  (ここで $\text{R}^{6a}$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ のアルキルを示す)、アミノ、アルキルアミノ、 $-\text{SR}^{6a}$  (ここで $\text{R}^{6a}$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ のアルキルを示す)、シアノ、置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよい複素環を示す。あるいは、 $\text{R}^4$ と $\text{R}^{4'}$ が一緒になって $\text{C}_{1-3}$ のアルキレンジオキシンを形成する。

$\text{R}^7$ は水素原子または置換基を有していてもよいアルキルを示す。

一般式(VI)中、XおよびWは、 $\text{C}(=\text{O})$ およびO、 $\text{C}(=\text{O})$ および $\text{NR}^{11}$ 、または、 $\text{NR}^{11}$ および $\text{C}(=\text{O})$ のいずれかを示す。ここで $\text{R}^{11}$ は、水素原子または置換基を有していてもよいアルキルを示す。

環 $\text{Ar}^2$ はフェニルまたは芳香族複素環を示す。

$\text{R}^6$ および $\text{R}^{6'}$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していて

もよいアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アシル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{6a}$  (ここで $\text{R}^{6a}$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ のアルキルを示す)、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{6a'}\text{R}^{6a''}$  (ここで $\text{R}^{6a'}$  および $\text{R}^{6a''}$ は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ のアルキル、あるいは、 $\text{R}^{6a'}$ と $\text{R}^{6a''}$ が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環を形成する)、 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{6a}$  (ここで $\text{R}^{6a}$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ のアルキルを示す)、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{6a'}\text{R}^{6a''}$  (ここで $\text{R}^{6a'}$  および $\text{R}^{6a''}$ は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ のアルキル、あるいは、 $\text{R}^{6a'}$ と $\text{R}^{6a''}$ が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環を形成する)、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{6a}$  (ここで $\text{R}^{6a}$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ のアルキルを示す)、アミノ、アルキルアミノ、 $-\text{SR}^{6a}$  (ここで $\text{R}^{6a}$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ のアルキルを示す)、シアノ、置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよい複素環を示す。あるいは、 $\text{R}^4$ と $\text{R}^{4'}$ が一緒になって $\text{C}_{1-3}$ のアルキレンジオキシを形成する。

一般式(VII)中、Zは炭素原子または窒素原子を示す。

環 $\text{Ar}^2$ はフェニルまたは芳香族複素環を示す。

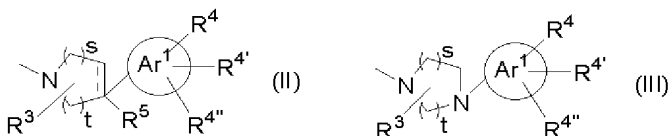
$\text{R}^6$ および $\text{R}^{6'}$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、置換基を有していてもよいアルケニル、置換基を有していてもよいアルキニル、ヒドロキシ、アルコキシ、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アシル、 $-\text{O}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{6a}$  (ここで $\text{R}^{6a}$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ のアルキルを示す)、 $-(\text{C}=\text{O})\text{NR}^{6a'}\text{R}^{6a''}$  (ここで $\text{R}^{6a'}$  および $\text{R}^{6a''}$ は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル、あるいは、 $\text{R}^{6a'}$ と $\text{R}^{6a''}$ が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環を形成する)、 $-\text{NH}(\text{C}=\text{O})\text{R}^{6a}$  (ここで $\text{R}^{6a}$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ のアルキルを示す)、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{6a'}\text{R}^{6a''}$  (ここで $\text{R}^{6a'}$  および $\text{R}^{6a''}$ は同一または異なって、水素原子または置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ のアルキル、あるいは、 $\text{R}^{6a'}$ と $\text{R}^{6a''}$ が一緒になって置換基を有していてもよい5ないし7員の非芳香族複素環を形成する)、 $-\text{NHSO}_2\text{R}^{6a}$  (ここで $\text{R}^{6a}$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ のアルキルを示す)、アミノ、アルキルアミノ、 $-\text{SR}^{6a}$  (ここで $\text{R}^{6a}$ は置換基を

有していてもよい $C_{1-6}$ のアルキルを示す)、シアノ、置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよい複素環を示す。あるいは、 $R^4$ と $R^{4'}$ が一緒になって $C_{1-3}$ のアルキレンジオキシを形成する。)]

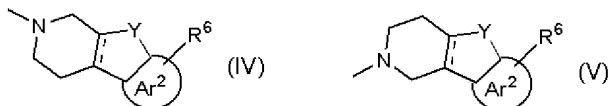
により表されるインダゾール化合物、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物および溶媒和物。

[2] 上記式(I)中、 $R^2$ は、下記式(II)から下記式(V)のいずれかを示す。

[化7]



[化8]



(一般式(II)中、

[化9]

-----

は、単結合または二重結合を示す。

一般式(II)および(III)中、 $s$ は、1または2の整数を示す。

$t$ は、0から2の整数を示す。

$R^3$ は、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、カルボキシル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシまたはアルコキシを示す。

環 $Ar^1$ はフェニルまたは芳香族複素環を示す。

$R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{4''}$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、アルコキシカルボニル、ヒドロキシ、アルコキシ、スルホンアミド、メルカプト、スルフィニル、スルホニル、アミノまたはアルキルアミノを示す。

$R^5$ は、存在しないか、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル

、ヒドロキシ、アルコキシ、アミノ、アルキルアミノ、スルファニルまたはシアノを示す。  
一般式(IV)および(V)中、

[化10]

-----

は、単結合または二重結合を示す。

Yは、カルボニル、 $\text{NR}^{10}$ 、酸素原子または硫黄原子を示す。ここで $\text{R}^{10}$ は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル、アシル、アルコキシカルボニルまたはスルホニルを示す。

環 $\text{Ar}^2$ はフェニルまたは芳香族複素環を示す。

$\text{R}^6$ は水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、シアノ、ヒドロキシまたはアルコキシを示す。)

により表される請求項1に記載のインダゾール化合物、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物および溶媒和物。

- [3] 上記式(I)中、 $\text{R}^1$ は水素原子または置換基を有していてもよいアルキルを示し、  
上記式(II)および(III)中、sは1の整数を示し、  
tは2の整数を示し、  
 $\text{R}^3$ は水素原子を示し、  
環 $\text{Ar}^1$ はフェニルまたはチオフェンを示し、  
 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^{4'}$ 、 $\text{R}^{4''}$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、 $-\text{SR}^{4a}$ (ここで $\text{R}^{4a}$ は置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ のアルキルを示す)またはシアノを示し、  
 $\text{R}^5$ はヒドロキシまたはシアノを示し、  
上記式(IV)および(V)中、Yは $\text{NR}^{10}$ を示し、  
 $\text{R}^{10}$ は、水素原子または置換基を有していてもよいアルキルを示し、  
環 $\text{Ar}^2$ はフェニルを示し、  
 $\text{R}^6$ および $\text{R}^{6'}$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキル、ヒドロキシまたはアルコキシを示し、  
上記式(VI)中、XおよびWは、 $\text{C}(=\text{O})$ およびO、 $\text{C}(=\text{O})$ および $\text{NR}^{11}$ 、または、 $\text{NR}^{11}$ およ

びC(=O)のいずれかを示し、

ここで $R^{11}$ は、水素原子を示し、

環 $Ar^2$ はフェニルを示し、

$R^6$ および $R^{6'}$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキルを示し、

上記式(VII)中、環 $Ar^2$ はフェニルを示し、

$R^6$ および $R^{6'}$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキルを示す請求項1に記載のインダゾール化合物、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物および溶媒和物。

[4] 上記式(I)中、 $R^1$ は水素原子を示し、

上記式(II)および(III)中、 $s$ は1の整数を示し、

$t$ は2の整数を示し、

$R^3$ は水素原子を示し、

環 $Ar^1$ はフェニルを示し、

$R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{4''}$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキルを示し、

$R^5$ はヒドロキシまたはシアノを示し、

上記式(IV)中、 $Y$ は $NR^{10}$ を示し、

$R^{10}$ は、水素原子またはメチルを示す請求項1または3に記載のインダゾール化合物、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物および溶媒和物。

[5] 上記式(I)中、 $R^1$ は水素原子を示し、

上記式(II)中、 $s$ は1の整数を示し、

$t$ は2の整数を示し、

$R^3$ は水素原子を示し、

環 $Ar^1$ はフェニルを示し、

$R^4$ 、 $R^{4'}$ 、 $R^{4''}$ は同一または異なって、水素原子、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいアルキルを示し、

$R^5$ はヒドロキシを示す請求項1から4のいずれかに記載のインダゾール化合物、また

はその医薬上許容される塩、水和物、水付加物および溶媒和物。

- [6] (1) 4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (3) 4-ヒドロキシ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (4) 4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (6) 4-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (9) 4-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (10) 4-ヒドロキシ-4-[4-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (12) 4-(3,5-ジフルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (15) 4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (20) 4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (21) 4-(3,4-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (22) 4-(3-クロロ-5-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (23) 4-(4-クロロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (24) 4-(3-クロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド
- (27) 4-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-



インダゾール-3-イル)アミド

(28) 4-ヒドロキシ-4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(29) 4-(3-シアノフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(30) 4-ヒドロキシ-4-[3-(メチルチオ)フェニル]-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(31) 4-(3-エチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(33) 4-(2,5-ジクロロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(34) 4-[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(35) 4-[2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(36) 4-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(40) 4-シアノ-4-(2-メトキシフェニル)-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(42) 4-シアノ-4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(43) 4-シアノ-4-(2-フルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(44) 4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-シアノ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(46) 4-(5-ブromo-2-チエニル)-4-シアノ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(47) 4-シアノ-4-(3,5-ジフルオロフェニル)-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール

ル-3-イル)アミド

(48) 4-(4-ブromo-2-クロロフェニル)-4-シアノ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(49) 4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(50) 4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(52) 4-(2-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(53) 4-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(55) 4-(3-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(56) 4-(2,3-ジフルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(58) 4-(5-クロロ-2-チエニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(59) 4-(3-メチル-2-チエニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(60) 4-(2-チエニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(61) 4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(62) 4-(3,4-ジメトキシフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(63) 4-[3-(ジメチルアミノ)フェニル]-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(64) 1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

ド

(65) 9-メチル-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(66) 9-(2-メトキシエチル)-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(69) 6-(トリフルオロメチル)-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(70) 6-フルオロ-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(71) 7-フルオロ-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(72) 6-クロロ-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(73) 6-メトキシ-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(74) 6-ヒドロキシ-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(75) 7-クロロ-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(76) 7-(トリフルオロメチル)-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(77) 5-フルオロ-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(78) 5-クロロ-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(79) 8-メチル-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(80) 3,4-ジヒドロ[1]ベンゾチエノ[2,3-c]ピリジン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-

イル)アミド

(81) 6-メチル-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(82) 7-クロロ-6-フルオロ-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(83) 7-クロロ-6-(トリフルオロメチル)-1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(93) 4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(94) 4-[4-フルオロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(95) 4-[4-メトキシ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(97) 4-[3-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(98) 4-(3,4-ジクロロフェニル)-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(99) 4-[2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(100) 4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(103) 5-オキソ-1,5-ジヒドロ-2H-クロメノ[3,4-c]ピリジン-3-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(104) 5-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロベンゾ[c]-2,7-ナフチリジン-3-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(105) 3,4-ジヒドロピラジノ[1,2-a]ベンズイミダゾール-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(106) 3,4-ジヒドロピラジノ[1,2-a]インドール-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

ル)アミド

(108) 1-[(ジメチルアミノ)メチル]-1,3,4,9-テトラヒドロ- $\beta$ -カルボリン-2-カルボン酸  
(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(109) 6-オキソ-1,4,5,6-テトラヒドロベンゾ[c]-1,7-ナフチリジン-3-カルボン酸(1H-  
インダゾール-3-イル)アミド

(112) 4-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ピペリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール  
-3-イル)アミド

(116) 4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-メトキシピペリジン-1-カルボン  
酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(117) 4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-3-メチルピペラジン-1-カルボン  
酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(123) 4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-4-フルオロピペリジン-1-カルボ  
ン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(130) 4-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジincarボン酸(1H-  
インダゾール-3-イル)アミド

(131) 4-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジincarボン酸(1H-イン  
ダゾール-3-イル)アミド

(132) 4-(3-クロロ-4-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジincarボン酸(1H-イン  
ダゾール-3-イル)アミド

(134) 4-(3-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジincarボン酸(1H-  
インダゾール-3-イル)アミド

(135) 4-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジincarボン酸(1H-  
インダゾール-3-イル)アミド

(136) 4-(4-フルオロ-3-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジincarボン酸(1H-  
インダゾール-3-イル)アミド

(138) 4-(3-フルオロ-5-メチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジincarボン酸(1H-  
インダゾール-3-イル)アミド

(139) 4-(2,5-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジincarボン酸(1H-インダゾ

ール-3-イル)アミド

(140) 4-ヒドロキシ-4-[2-メチル-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(141) 4-ヒドロキシ-4-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(142) 4-(3,4-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(143) 4-(3,5-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

(144) 4-(2,3-ジメチルフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミド

から選ばれる請求項1に記載のインダゾール化合物、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物および溶媒和物。

- [7] 請求項1に記載の4-ヒドロキシ-4-(3-メチルフェニル)-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミドまたはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物および溶媒和物。
- [8] 請求項1に記載の4-(3-クロロ-2-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミドまたはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物および溶媒和物。
- [9] 請求項1に記載の4-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミドまたはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物および溶媒和物。
- [10] 請求項1に記載の1,3,4,9-テトラヒドロ-β-カルボリン-2-カルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミドまたはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物および溶媒和物。
- [11] 請求項1に記載の4-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル]-1-ピペラジンカルボン酸(1H-インダゾール-3-イル)アミドまたはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物および溶媒和物。

- [12] 請求項1から11に記載のインダゾール化合物、またはその医薬上許容される塩、水和物、水付加物および溶媒和物を含有することを特徴とする癌の予防および／または治療剤。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/001996

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D231/56, A61K31/437, 31/4439, 31/454, 31/496, A61P9/00, 35/00, C07D401/12, 471/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D231/56, A61K31/437, 31/4439, 31/454, 31/496, A61P9/00, 35/00, C07D401/12, 471/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005  
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA (STN), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2003/97610 A1 (Pharmacia Italia S.P.A., Italy), 27 November, 2003 (27.11.03), & EP 1506176 A1	1-12
A	WO 2003/78403 A2 (Aventis Pharma S.A., France), 25 September, 2003 (25.09.03), & EP 1487804 A1 & US 2004014802 A1	1-12
A	WO 2003/64397 A1 (Vertex Pharmaceuticals Inc., USA), 07 August, 2003 (07.08.03), & EP 1467972 A1 & US 2004009968 A1	1-12

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
06 April, 2005 (06.04.05)

Date of mailing of the international search report  
19 April, 2005 (19.04.05)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/001996

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2003/28720 A1 (Pharmacia Italia S.P.A., Italy), 10 April, 2003 (10.04.03), & EP 1432416 A	1-12
A	WO 2003/35005 A2 (University of Connecticut, USA), 01 May, 2003 (01.05.03), & EP 1448557 A	1-12

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D231/56, A61K31/437, 31/4439, 31/454, 31/496, A61P9/00, 35/00, C07D401/12, 471/04

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> C07D231/56, A61K31/437, 31/4439, 31/454, 31/496, A61P9/00, 35/00, C07D401/12, 471/04

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN), CAPLUS (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2003/97610 A1 (Pharmacia Italia S.P.A., Italy) 2003.1 1.27 & EP 1506176 A1	1-12
A	WO 2003/78403 A2 (Aventis Pharma S.A., France) 2003.09. 25 & EP 1487804 A1 & US 2004014802 A1	1-12
A	WO 2003/64397 A1 (Vertex Pharmaceuticals Incorporated, USA) 2003.08.07 & EP 1467972 A1 & US 2004009968 A1	1-12

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

06.04.2005

国際調査報告の発送日 19.4.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

渡辺 仁

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

4 P

8213

C (続き): 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 2003/28720 A1 (Pharmacia Italia S.P.A., Italy) 2003.04.10 & EP 1432416 A	1-12
A	WO 2003/35005 A2 (University of Connecticut, USA) 2003.05.01 & EP 1448557 A	1-12